JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

O. WALLACH, R. WILLSTÄTTER,
H. WIELAND UND A. WINDAUS

BAND **467.**

MIT 10 FIGUREN IM TEXT.

1 9 2 8

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN
Printed in Germany

Digitized by Google

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten.

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1928.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Digitized by Google

Inhalt des 467. Bandes.

Seite

C. Räth und G. Prange, Über eine neue Synthese der 2-Aminonicotinsäure und ihr Verhalten gegen Salpetersäure. III. Mitteilung: Über Derivate des Pyridins und Chinolins von A. Binz und C. Räth 1

A. Binz, C. Räth und J. Gante, Über die Pyridin-3-arsinsäure. IV. Mitteilung: Über Derivate des Pyridins und Chinolins von A. Binz und C. Räth 11

Heinrich Wieland und Lyndon F. Small, Über Morphiumalkaloide. VI. Thebaizon und andere Ozonisationsprodukte 17

P. W. Neber und A. Uber, Über eine neue Art der Umlagerung von Oximen (II) 52

H. Staudinger, Hochpolymere Verbindungen. 14. Mitteilung. Über die Konstitution des Dicyclopentadiens 73

F. Bergel und E. Widmann, Zur Konstitution des Dicyclopentadiens 76

J. Hengstenberg, Röntgenuntersuchung der polymeren Cyclopentadiene 91

Heinrich Wieland und Alfred Bertho, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XV. Das Wesen der Essigsäure-Gärung. Mit 8 Figuren im Text 95

P. Pfeiffer, Irma Engelhardt und Willy Alfuss, Zur Veresterung aromatischer und olefinischer Nitrile 158

S. Nametkin und Zinaida Alexandroff, Studien in der Camphenilanreihe. II. Apocyclen, Camphenilen und einige ihrer Umwandlungen 191

Hans v. Euler und Edvard Brunius, Reaktionen zwischen Zuckerarten und Aminosäuren. Mit 2 Figuren im Text . . 201

P. E. Verkade, J. Coops jr., Chr. J. Maan und Frau A. Verkade-Sandbergen, Calorimetrische Untersuchungen. XV. Thermochemische Studien über Cycloparaffine und ihre Derivate: 1. Experimentelle Daten für fünf- und sechsgliedrige cyclische Diole 217

Emil Fromm † und Regine Kapeller-Adler, Untersuchungen über einige Heterocyclen und deren Tautomeriefähigkeit. Gemeinsam mit W. Friedenthal, L. Stangel, J. Edlitz, E. Braumann und J. Nussbaum 240

Digitized by Google

Seite
Paul Fantl und Heinrich Silbermann, Das Verhalten von Triazolen gegen Senföle 274
Karl Josephson, Monoacyl-Derivate der Chinasäure. III. Synthese der 4-(p-Oxy-benzoyl)-chinasäure 287

Alphabetisches Autorenregister.

Alexandroff, Z., siehe S. Nametkin.
Alfuss, W., siehe P. Pfeiffer.
Bergel, F., und E. Widmann 76.
Bertho, A., siehe H. Wieland.
Binz, A., C. Räth und J. Gante 11.
Brunius, E., siehe H. v. Euler.
Coops jr., J., siehe P. E. Verkade.
Engelhardt, I., siehe P. Pfeiffer.
Euler, H. v., und E. Brunius 201.
Fantl, P., und H. Silbermann 274.
Fromm, E. †, und R. Kapeller-Adler 240.
Gante, J., siehe A. Binz.
Hengstenberg, J. 91.
Josephson, K. 287.
Kapeller-Adler, R., siehe E. Fromm.
Maan, C. J., siehe P. E. Verkade.
Nametkin, S., und Z. Alexandroff 191.
Neber, P. W., und A. Uber 52.
Pfeiffer, P., I. Engelhardt und W. Alfuss 158.
Prange, G., siehe C. Räth.
Räth, C., siehe A. Binz.
Räth, C., und G. Prange 1.
Silbermann, H., siehe P. Fantl.
Small, L. F., siehe H. Wieland.
Staudinger, H. 73.
Uber, A., siehe P. W. Neber.
Verkade, P. E., J. Coops jr., C. J. Maan und A. Verkade-Sandbergen 217.
Verkade-Sandbergen, A., siehe P. E. Verkade.
Widmann, E., siehe F. Bergel.
Wieland, H., und A. Bertho 95.
Wieland, H., und L. F. Small 17.

Digitized by Google

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

467. Band

[Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Landw. Hochschule Berlin.]

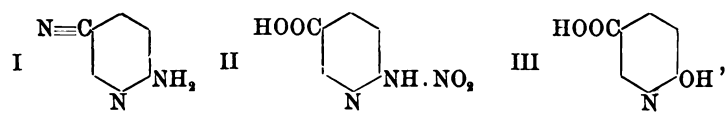
(Eingelaufen am 13. September 1928.)

Über eine neue Synthese der 2-Amino-nicotinsäure und ihr Verhalten gegen Salpetersäure;

von *C. Räth* und *G. Prange.*

III. Mitteilung: Über Derivate des Pyridins und Chinolins von A. Binz und C. Räth.

In den Berichten gibt Marckwald[1]) ein Verfahren zur Darstellung der 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure an, das darauf beruht, daß die 2-Chlorpyridin-5-carbonsäure mit Ammoniak umgesetzt wird. Der angegebene Weg ist aber wegen der schwierigen Beschaffung des Ausgangsmaterials außerordentlich umständlich, so daß wir eine einfachere Gewinnungsweise der Säure suchten. Wir fanden sie in der Umsetzung des diazotierten 2,5-Diamino-pyridins nach Sandmeyer und gewannen so das bisher noch nicht bekannte 2-Amino-5-cyanpyridin I:



das sich dann durch Verseifung sehr leicht in die 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure überführen läßt.

Tschitschibabin[2]) erwähnt, daß von ihm und Posdnjakof die „wichtige und charakteristische Eigenschaft" des 2,5-Diamino-

[1]) B. 26, 2188 (1893). [2]) B. 60, 766 (1927).

Digitized by Google

pyridins entdeckt worden ist, daß bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf die Verbindung zuerst lediglich die in 5-Stellung befindliche Aminogruppe in die entsprechende Diazoniumverbindung übergeführt wird. Der historischen Richtigkeit wegen sei darauf hingewiesen, daß der eine von uns diese Beobachtung bereits vor der fraglichen Publikation in mehreren Patentschriften, die zum Teil auch schon vorher veröffentlicht worden sind, niedergelegt hat[1]), die alle aus der deutschen Priorität einer deutschen Anmeldung auf R. 61469 vom 30. Juni 1924 und B. 111793 vom 11. September 1923 beruhen.

Das für die Untersuchungen benötigte 2,5-Diaminopyridin wurde nach zwei verschiedenen Methoden gewonnen, die zum Teil bereits im Jahre 1924 in einer im hiesigen Institut angefertigten Dissertationsarbeit beschrieben sind, was allem Anschein nach Herrn Tschitschibabin nicht bekannt war.[2]) In dem einen Falle wurde die Reduktion ebenfalls mit Zinn und Salzsäure durchgeführt; im anderen Fall mit Eisen und Eisessig.

Über die *Einwirkung* von *Salpetersäure* auf 2-Aminopyridin-5-carbonsäure hat bereits Marckwald[3]) berichtet. Die dem genannten Autor wahrscheinlich nur in sehr geringer Menge zugänglich gewesene Säure hat allem Anscheine nach zu Irrtümern Anlaß gegeben. Bei der Einwirkung des Nitriergemisches in der Kälte erhält man nicht, wie Marckwald annimmt, das Nitrat der 2-Aminopyridin-5-carbonsäure, sondern ihr *Nitramin* (II), das dann beim Erhitzen in konz. Schwefelsäure in die entsprechende in 3-Stellung nitrierte Verbindung umgelagert wird. Die Tatsache, daß hier tatsächlich die 2-Nitramino-pyridin-5-carbonsäure, und nicht ein Kern-nitroderivat derselben vorliegt, geht daraus hervor, daß die Substanz bei ihrer Reduktion mit Zinn und Salzsäure die 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure liefert. Die 2-Nitramino-pyridin-5-carbonsäure ist gegen Alkali von sehr großer Beständigkeit. Gegen Säuren besitzt sie in der Wärme eine erhebliche Empfindlichkeit, so daß neben dem Umlagerungsprodukt immer ge-

[1]) Holl. Patent 16604, Schwed. Patent 61180, Engl. Compl. Specification Anm. Nr. 25935—24 vom 30. Oktober 1924.

[2]) Diss. Dossmann, Universität Berlin, 1924.

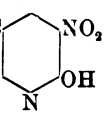
[3]) B. 27, 1334 (1896).

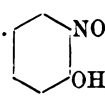
Digitized by Google

ringe Mengen der 2-Oxy-pyridin-5-carbonsäure (III) gebildet werden, was Marckwald ja bereits bei dem angeblichen Nitrierungsvorgang und dem Erhitzen seiner irrtümlich als Nitrat angegebenen Verbindung beobachtet hat.

Auch das Nitrat der Säure, das man leicht gewinnen kann, läßt sich durch Erhitzen in konz. Schwefelsäure in die 2-Amino-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure umlagern, allerdings in schlechter Ausbeute. Wenn man wie bei der Nitrierung des 2-Amino-pyridins nach Tschitschibabin[1]) das Nitramin nicht isoliert, sondern das gesamte Nitrierungsgemisch sofort erhitzt, so entsteht in der Hauptsache die 2-Oxy-pyridin-5-carbonsäure, und nur in geringer Menge die 2-Amino-3-nitropyridin-5-carbonsäure.

Im Gegensatz zu der Beobachtung von Marckwald[2]) gelang es, aus der 2-Amino-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure die 2-Oxy-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure

IV 

V 

zu gewinnen. Allerdings versagt hier die für die Umwandlung der in 2-Stellung befindlichen Aminogruppe sonst stets mit Erfolg durchführbare Diazoreaktion. Die Umwandlung gelingt aber leicht, indem man die Säure mit Alkali erhitzt, wobei sich bei genügender Konzentration unter Ammoniakentwicklung rotbraune Krystalle des Dinatriumsalzes der Oxysäure ausscheiden.

Um die Konstitution der Säure zu beweisen, wurde sie durch Ersatz der Carboxylgruppe mittels Jod in das *2-Oxy-3-nitro-5-jodpyridin* (V) überführt, das sich mit der auf anderem Wege von dem einen von uns dargestellten Verbindung als identisch erwies.

Dem Forschungslaboratorium der *Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt* sind wir zu großem Danke für die liebenswürdige Überlassung der für die Arbeit erforderlich gewesenen Ausgangsmaterialien verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

2,5-Diamino-pyridin.

A. 200 g 2-Amino-5-nitro-pyridin werden in der üblichen Weise in einem Gemisch von 1400 ccm konz. Salzsäure und 1600 ccm Wasser

[1]) C. 1915, Ib, 1066. [2]) a. a. O.

Digitized by Google

durch Zugabe von 280 g Zinn reduziert. Das Zinn wird sodann bei einer Spannung von etwa 8 Volt und 3,5 Amp. in der erhaltenen Lösung an einer schnell rotierenden Kupferelektrode abgeschieden. Als Anode wird Retortenkohle verwandt. Es ist wegen der Empfindlichkeit des Reaktionsproduktes von großer Wichtigkeit, daß für möglichst schnelle Entfernung des im Anodenraum entwickelten Chlors gesorgt wird, was man am besten durch Aufsetzen eines Verschlußstückes auf die Tonzelle, das mit einem gut wirkenden Exhaustor verbunden ist, bewirkt. Beim Einengen des Elektrolyten erhält man das Chlorhydrat der Base in nahezu quantitativer Ausbeute.

B. In drei Gewichtsteile Eisenpulver, die in einer Porzellanschale mit Wasser zu einem dicken Brei angerührt werden, wird auf dem Wasserbade nach Zusatz von etwas Eisessig allmählich 1 Teil 2-Amino-5-nitro-pyridin unter stetigem Rühren eingetragen. Hierbei tritt sehr bald starke Gasentwicklung und Selbsterwärmung ein. Von Zeit zu Zeit muß das verdunstete Wasser unter Zusatz von etwas Eisessig ersetzt werden. Nach Beendigung der Hauptreaktion wird noch etwa 1 Stunde unter Rühren auf dem Wasserbade erwärmt, und sodann das dickflüssige Reaktionsgemisch durch Zugabe von calc. Soda alkalisch gemacht und entwässert. Das gut getrocknete Gemisch wird sodann fein gepulvert und im Soxhlet mit Benzol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei die Base unter 12 mm Druck zwischen 180 und 185° in einer Ausbeute von etwa 80 Proc. übergeht.. Durch Umkrystallisieren aus Benzol kann man sie dann in nahezu farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 108—110° erhalten. Wegen der leichten Zersetzlichkeit der Base ist es erforderlich, daß alle Operationen möglichst schnell und ohne Unterbrechung durchgeführt werden.

2-Amino-5-cyan-pyridin (I).

36,4 g 2,5-Diamino-pyridin-dichlorhydrat werden unter Zusatz von 15 ccm konz. Schwefelsäure in 145 ccm Wasser gelöst und in der üblichen Weise durch Versetzen mit einer Lösung von 14,4 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser diazotiert. Die erhaltene Diazolösung wird dann in eine auf 90° erhitzte Lösung von 52 g Kupfersulfat, 56 g Cyankalium in 250 ccm Wasser nach Zusatz von 11 ccm 40-proc. Natronlauge eingetragen. Unter starkem Schäumen beginnt sogleich die Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird sodann mit fester Pottasche ganz schwach alkalisch gemacht und nahezu zur Trockne eingedunstet. Den erhaltenen Rückstand bringt man durch Zugabe von calc. Soda vollständig

Digitized by Google

zur Trockne und extrahiert ihn nach dem Pulverisieren mit Äther im Soxhlet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt das Nitril als ein gelb gefärbter Körper von charakteristischem Geruch. Es ist in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich und läßt sich leicht durch Fraktionieren im Vakuum, wobei es unter 15 mm Druck zwischen 240—250° übergeht, reinigen. Man kann es auch, wenn auch schwierig, aus Wasser, Methylalkohol oder Benzol umkrystallisieren. Schmelzp. 163—164°. Ausbeute bis zu etwa 50 Proc. d. Th.

4,050 mg Subst.: 8,875 mg CO_2, 1,579 mg HO_2. — 3,722 mg Subst.: 1,131 ccm N (20°, 756 mm).

$C_6H_5N_3$	Ber.	C 60,5	H 4,2	N 35,3
	Gef.	„ 59,76	„ 4,36	„ 34,49.

2-Amino-pyridin-5-carbonsäure.

12,8 g 2-Amino-5-cyan-pyridin werden mit der dreifachen Menge konz. Salzsäure im Einschlußrohr 5 Stunden auf etwa 160° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit Wasser herausgespült, in starker Natronlauge gelöst, mit Tierkohle gekocht und filtriert. Das Filtrat wird mit starker Essigsäure angesäuert. Nach einigem Stehen fällt die Säure in feinen Krystallen mit 2 Mol Krystallwasser aus.

In einigen Fällen kommt sie sofort, dann aber amorph, ohne Krystallwasser heraus. Sie verliert ihr Wasser erst nach einstündigem Erwärmen im Aluminiumblock bei 110° oder beim Trocknen in der Pistole über Benzol. In letzterem Falle gibt sie erst 1 Mol Wasser und erst bei weiterem mehrstündigem Trocknen das zweite Mol Krystallwasser ab. Beim Umkrystallisieren aus Wasser erhält man die Säure in feinen Nadeln, die bei 312° sich unter Dunkelfärbung zersetzen.

0,1998 g Subst. ($1^1/_2$ Stunden bei 150° getrocknet): 0,0411 g H_2O.

Für $2H_2O$ Ber. 20,69 Gef. 20,67.

0,1936 g Subst.: 0,3704 g CO_2, 0,0680 g H_2O. — 4,168 mg Subst.: 0,780 ccm N (24°, 765 mm).

$C_6H_6O_2N_2$	Ber.	C 52,2	H 4,3	N 20,29
	Gef.	„ 52,17	„ 3,93	„ 20,27.

3,900 mg Subst. (nicht entwässert): 0,559 ccm N (24°, 754 mm).

$C_6H_6O_2N_2.2H_2O$ Ber. N 16,09 Gef. N 16,34.

Digitized by Google

Nitrat. 1 g 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure wird in der berechneten Menge 10-proc. Natronlauge gelöst und kalt mit konz. Salpetersäure (D. 1,4) tropfenweise versetzt, bis kein Niederschlag mehr fällt. Das Salz wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Schmelzp. 242° unter Zersetzung. Es ist von hellbrauner Farbe und löst sich spielend in kaltem Wasser.

4,449 mg Subst.: 5,887 mg CO_2, 1,327 mg H_2O. — 3,627 mg Subst.: 0,650 ccm N (21°, 761 mm).

$C_6H_6O_2N_2.HNO_3$	Ber.	C 35,82	H 3,48	N 20,90
	Gef.	„ 36,09	„ 3,34	„ 20,83.

Durch Versetzen der wäßrigen Lösung mit Ammoniak und darauf folgendes Ansäuern mit Essigsäure wird aus ihm die 2-Amino-pyridin-carbonsäure wieder unverändert ausgeschieden. Nach ihrem Zersetzungspunkt von 312° und ihrer Stickstoffanalyse erweist sie sich mit dem Ausgangsmaterial identisch.

5,639 mg Subst.: 0,802 ccm N (23°, 765 mm).

$C_6H_6O_2N_2.2H_2O$ Ber. N 16,09 Gef. N 16,51.

2-Nitramino-5-carbonsäure.

20 g 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure werden in 100 g konz. Schwefelsäure eingetragen und bis zur vollkommenen Lösung geschüttelt. Unter guter Kühlung wird die berechnete Menge Salpetersäure von der Dichte 1,35 mit dem gleichen Volumen konz. Schwefelsäure gemischt, zutropfen gelassen. Unter gutem Turbinieren läßt man das Reaktionsgemisch stehen, bis die anfängliche rotbraune Lösung sich milchig trübt. Man gießt dann in 1 Liter Eiswasser und filtriert nach dem Abdunsten den erhaltenen Niederschlag. Nach dem Waschen mit Wasser und Alkohol wird auf Ton getrocknet. Ausbeute etwa 25 g.

Die reine Säure ist farblos und zersetzt sich bei 233° explosionsartig. Sie löst sich in der Kälte in starken Mineralsäuren und verdünnten Alkalien, in der Wärme in Wasser, Alkohol und verdünnten Mineralsäuren, auch Essigsäure.

3,916 mg Subst.: 5,665 mg CO_2, 1,191 mg H_2O. — 4,309 mg Subst.: 0,843 ccm N (23°, 765 mm).

$C_6H_5O_4N_3$	Ber.	C 39,36	H 2,73	N 22,95
	Gef.	„ 39,46	„ 3,40	„ 22,70.

Natriumsalz. 1 g des Nitramins wird in 40 ccm 10-proc. Natronlauge gelöst. Die erhaltene Lösung wird sodann mit Schwefelsäure

Digitized by Google

schwach angesäuert, etwaige geringe Ausflockungen werden abfiltriert. Beim Einengen des Filtrates auf dem Wasserbade scheiden sich hellgelbe Nadeln aus, die noch bei 310° unverändert bleiben.

6,459 mg Subst.: 0,995 ccm N (24°, 762 mm).

$C_6H_3O_4N_3Na_2$ Ber. N 18,59.
$C_6H_4O_4N_3Na$ Ber. N 17,75 Gef. N 17,75.

Aus der wäßrigen Lösung des Natriumsalzes läßt sich die Säure durch Zusatz von konz. Mineralsäuren wieder ausfällen. Das Salz ist selbst beim Kochen in alkalischer Lösung im Gegensatz zum 2-Nitramino-5-nitro-pyridin, das sich hierbei, wie wir früher zeigen konnten[1]), quantitativ in das Natriumsalz des 2-Oxy-5-nitropyridins umwandelt, vollkommen beständig.

Reduktion zur 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure.

1 g 2-Nitramino-pyridin-5-carbonsäure wird in 16 ccm 30-proc. Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Unter Zugabe von 3 g granuliertem Zinn wird das Reaktionsgemisch etwa 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Man filtriert vom ungelösten Zinn ab. Die elektrolytisch entzinnte wäßrige Lösung wird nach dem Einengen ammoniakalisch gemacht und mit Essigsäure angesäuert. Der sofort anfallende flockige hellgraue Niederschlag wird abgesaugt, nach gutem Waschen mit kaltem Alkohol auf Ton getrocknet. Ausbeute 0,6 g, Zersetzungspunkt 312°. Die Verbindung erweist sich nach ihren Analysen und ihren Eigenschaften mit der aus dem 2-Amino-5-Cyanpyridin erhaltenen 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure identisch.

3,477 mg Subst.: 0,590 ccm N (23°, 726 mm).

$C_6H_6O_2N_2$ Ber. N 20,29 Gef. N 19,95.

4,623 mg Subst. (aus Wasser umkrystallisiert): 0,652 ccm N (22°, 765 mm).

$C_6H_6O_2N_2 . 2H_2O$ Ber. N 16,09 Gef. N 16,43.

2-Amino-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure.

A. *Aus der Nitraminsäure.* 25 g 2-Nitramino-pyridin-5-carbonsäure werden unter gutem Schütteln in 125 g konz. Schwefelsäure eingetragen und im Verlauf von 1 bis $1^1/_2$ Stunden im Ölbad langsam auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man sodann in die zwei- bis dreifache Menge Eiswasser und filtriert von ganz geringen Ausflockungen ab. Man verdünnt sodann auf das doppelte Vo-

[1]) B. 58, 1208 (1925).

Digitized by Google

lumen mit Wasser und stumpft mit starker Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion ab. Da die Säure sich mit konz. Laugen intensiv rot färbt, hat man in ihr einen sicheren Indicator. Nach vollständigem Erkalten wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Wasser gut gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 15,2 g.

Die Säure ist schwach gelb gefärbt und krystallisiert aus Wasser in feinen Nadeln. Bei 300—301° schmilzt sie unter Zersetzung. Sie ist leicht löslich in verdünnten Alkalien und Ammoniak, mäßig löslich in heißem Wasser und Alkohol, desgleichen in kalten verdünnten Mineralsäuren. Schwer löslich in konz. Salzsäure und konz. Natronlauge, nahezu unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

3,875 mg Subst.: 0,781 ccm N (27°, 764 mm).

$C_6H_5O_4N_3$ Ber. N 22,95 Gef. N 22,97.

B. *Aus Amino-pyridin-carbonsäure-nitrat.* 2,9 g Nitrat werden in 15 g konz. Schwefelsäure gelöst und sehr langsam im Laufe von 2 Stunden im Ölbad auf 105° erwärmt. Man beobachtet hierbei eine Stickoxydentwicklung, die bei sorgfältigem Erhitzen allerdings nur sehr gering ist. Nach dem Abkühlen wird in Eiswasser gegossen, mit Natronlauge abgestumpft, und das abgeschiedene Produkt zweimal aus verdünnter Essigsäure umgelöst. Schmelzp. 296° (aus dem Nitramin 300—301°).

0,0915 g Subst.: 18,4 ccm N (21°, 757 mm).

$C_6H_5O_4N_3$ Ber. N 22,95 Gef. N 23,26.

2,3-Diamino-pyridin-5-carbonsäure.

15 g 2-Amino-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure werden in 180 ccm 30-proc. Salzsäure eingetragen. In die Lösung bringt man allmählich 44 g granuliertes Zinn unter Erwärmen auf dem Wasserbade. Entsprechend dem Fortschreiten der Reduktion geht die Säure allmählich in Lösung. Die nach weiterem einstündigem Kochen erhaltene hellrote Lösung wird elektrolytisch entzinnt. Nach dem Filtrieren wird im Vakuum eingedunstet bis zum Beginn der Krystallisation. Sodann wird ammoniakalisch gemacht, und die freie Säure durch Ansäuern mit Essigsäure ausgefällt. Man erhält das Diamin auf diese Weise in einer Ausbeute von 50 Proc. als feines graues mikrokrystallines Pulver, das mit 1 Mol H_2O krystallisiert.

Digitized by Google

4,506 mg Subst.: 0,946 ccm N (22°, 765 mm).

$C_6H_7O_2N_3.H_2O$ Ber. N 24,56 Gef. N 24,45.

2-Oxy-pyridin-5-carbonsäure (III).

4 g 2-Amino-pyridin-5-carbonsäure werden in 20 g konz. Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung und Rühren allmählich mit 3,5 ccm Salpetersäure (D. = 1,35) nitriert. Es wird so lange weitergerührt, bis das Nitriergemisch durch Ausscheiden eines feinen krystallinen Niederschlages eine milchige Trübung angenommen hat. Das Reaktionsgemisch wird dann sehr langsam im Verlaufe von zwei Stunden im Ölbad auf 100° erwärmt, wobei bereits zwischen 70—95° eine lebhafte Entwicklung nitroser Gase stattfindet. Nach dem Abkühlen wird in Eiswasser gegossen, wobei sich etwa 2 g der 2-Oxy-pyridin-5-carbonsäure abscheiden. Durch Einengen und Abstumpfen der Mutterlauge kann man noch weitere 0,5 g der Säure gewinnen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle zeigt die Substanz einen Schmelzpunkt von 302° und erweist sich hiernach und durch ihre Analyse als die gesuchte Verbindung.

3,586 g Subst.: 0,323 ccm N (28°, 762 mm).

$C_6H_5O_3N$ Ber. N 10,07 Gef. N 10,21.

2-Oxy-3,5-dijodpyridin.

2,1 g Oxy-nicotinsäure werden in 16 ccm konz. kalter Natriumcarbonatlösung mit einer Lösung von 4 g Jod und 4 g Jodkalium in 6 ccm Wasser 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Die zunächst dunkelbraune Lösung wird hellgelb und scheidet weiße Krystalle aus. Ausbeute 2,2 g. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol erhält man federförmige Büschel vom Schmelzp. 261—262°.

3,556 mg Subst.: 0,145 ccm N (24°, 762 mm).

$C_5H_3ONJ_2$ Ber. N 4,88 Gef, N 4,70.

2-Oxy-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure (IV).

2 g 2-Amino-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure werden mit 40 ccm 10-proc. Natronlauge erwärmt. Erst beim Er-

Digitized by Google

wärmen geht die Säure unter intensiver Rotfärbung in Lösung. Alsbald beginnt eine lebhafte Entwicklung von Ammoniak, die nach etwa 15—20 Minuten beendet ist. Aus der Lösung scheidet sich dann das *Dinatriumsalz* der Oxysäure in rotbraunen Krystallnadeln ab. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 1 g. Aus der Mutterlauge können durch Einengen noch weitere 0,6 g erhalten werden. Das Salz löst sich leicht, besonders beim Erwärmen in Wasser, und ist bei 310° noch nicht geschmolzen.

4,737 mg Subst.: 0,489 ccm N (21°, 758 mm).

$C_6H_2O_5N_2Na_2$ Ber. N 12,28 Gef. N 11,95.

Die *freie Säure* wird daraus durch tropfenweises Versetzen einer möglichst konz. Lösung mit konz. Salzsäure gewonnen, wobei sie sich in feinen Nadeln abscheidet. Durch Umkrystallisieren aus Wasser mit etwas Tierkohle erhält man farblose Nadeln vom Schmelzp. 277° unter Zersetzung.

4,567 mg Subst.: 6,567 mg CO_2, 1,065 mg H_2O. — 4,760 mg Subst.: 0,611 ccm N (22°, 760 mm).

$C_6H_4O_5N_2$ Ber. C 39,13 H 2,17 N 15,22
Gef. „ 39,22 „ 2,61 „ 14,85.

2-Oxy-3-nitro-5-jodpyridin (V).

0,7 g 2-Oxy-3-nitro-pyridin-5-carbonsäure werden unter Zugabe von einigen Tropfen Natronlauge in 6 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Jod mit 1,4 g Jodkali in 6 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch wird nach Zugabe von 1,3 g Natriumcarbonat im Bombenrohr 2 Stunden auf 150—160° erhitzt. In der hellgelben Lösung scheiden sich beim Erkalten lange gelbe Nadeln aus, die abgesaugt, mit wenig Wasser und Alkohol und Äther gewaschen werden. Ausbeute 0,8 g.

Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle Schmelzp. 247—248°.

3,604 mg Subst.: 0,321 ccm N (21°, 762 mm). — 0,2089 g Subst.: 0,1850 g AgJ.

$C_6H_3O_3N_2J$ Ber. N 10,53 J 47,74
Gef. „ 10,37 „47,87.

Digitized by Google

Über die Pyridin-3-arsinsäure;

von *A. Binz*, *C. Räth* und *J. Gante*.

IV. Mitteilung: Über Derivate des Pyridins und Chinolins von A. Binz und C. Räth.

Bei unseren Arbeiten zur Darstellung der Arsenverbindungen der Pyridinreihe hatten wir den Wunsch, die *Pyridin-3-arsinsäure* als die Stammsubstanz der bisher beschriebenen Verbindungen zu gewinnen. Indessen stießen wir, wie schon mitgeteilt wurde, auf sehr erhebliche Schwierigkeiten, und alle Versuche, die Substanz durch Arsenierung auf dem Diazowege anders als andeutungsweise zu erhalten, schlugen fehl, obwohl wir eine Reihe von Substitutionsprodukten der Pyridin-3-arsinsäure ohne Schwierigkeit hatten herstellen können. Dieser scheinbare Widerspruch dürfte nicht als ein zufälliges Versagen aufzufassen sein, sondern liegt allem Anschein nach in der Natur des Pyridinkernes, insbesondere seinem basischen Charakter begründet, wie noch des näheren nachgewiesen werden wird.

Daß Besonderheiten bei gewissen Derivaten des Pyridins zu erwarten sind, ist schon seit langer Zeit bekannt. Marckwald[1]) äußerte bereits, der Hauptunterschied der 2-,4- und 6-Aminosubstituenten des Pyridins im Vergleich mit den 3- bzw. 5-Aminoderivaten sei darin zu suchen, daß die letzteren sich in analoger Weise wie die entsprechenden aromatischen Amine zu verhalten scheinen. Diese Ansicht wurde durch die Arbeit von Mohr[2]) noch insofern gestützt, als es ihm gelang, salzsaures 3-Amino-pyridin zu diazotieren und mit Resorcin zu kuppeln; somit bestand die Vermutung, daß sich nicht nur normale Diazoverbindungen des 3-Amino-pyridins erhalten lassen, sondern daß diese auch den üblichen Umsetzungen zugänglich sind. Eine weitere Bestätigung hierfür schien auch die Arbeit von

[1]) B. 27, 1317 (1894); 31, 2496 (1898).
[2]) B. 31, 2495 (1898).

Digitized by Google

Tschitschibabin und Bylinkin[1]) zu erbringen, in welcher der Ersatz der Aminogruppe im 2-Chlor-5-amino-pyridin durch Brom auf dem Diazowege gezeigt wurde, wenn auch die Arbeitsbedingungen (Zutropfen des Nitrits zum fertigen Reaktionsgemisch) darauf hindeuten, daß nach Ansicht der genannten Forscher eine nur wenig haltbare Diazolösung vorliegt.

Schließlich schienen unsere Versuche[2]) endgültig beweisendes Material für die normale, den Aminen der aromatischen Reihe analoge Umsetzungsfähigkeit der 3- bzw. 5-Amino-pyridine zu erbringen.

Um so mehr mußte die eingangs erwähnte Schwierigkeit in der Darstellung der Pyridin-3-arsinsäure überraschen.

Ein gründliches Studium der einschlägigen Verhältnisse hat nun ergeben, daß jene Analogie zwischen aromatischen Aminen und den 3- bzw. 5-Aminoderivaten des Pyridins nur dann besteht, wenn der basische Charakter des Pyridins durch gewisse Substituenten abgeschwächt wird. Das scheint vorzugsweise bei solchen Pyridinderivaten der Fall zu sein, welche in Ortho-Stellung zum Stickstoff negative Substituenten tragen, wie z. B. OH, Halogen und auch NH_2 wobei in letztgenanntem Falle das 2-Amino-pyridin in den meisten Fällen als ein Di-imid reagiert. Diese Auffassung von dem die Reaktionsfähigkeit der 3- bzw. 5-Aminogruppe bestimmenden Einfluß negativer, in 2-Stellung befindlicher Substituenten konnte auch dadurch bestätigt werden, daß die Einführung von Schwefel nach Leuckhardt ebenfalls nur bei negativ substituierten Derivaten des 3- bzw. 5-Amino-pyridins ausführbar ist[3]), nicht aber bei Abwesenheit jener Substituenten.

Um nun angesichts dieser Schwierigkeiten unser Ziel zu erreichen, schlugen wir einen Umweg ein, indem wir die Arsenierung auf dem Diazoweg mit einem in 2-Stellung substituierten 5-Amino-pyridin durchführten und dann jenen

---

[1]) C. 1923, III, 1020.

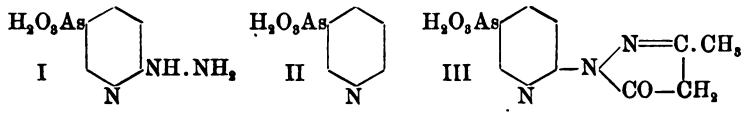
[2]) Siehe die II. Mitteilung A. 455, 127 (1927).

[3]) Hierüber wird später im Zusammenhang berichtet werden.

Digitized by Google

Substituenten eliminierten. Hierzu erwies sich das *2-Chlor-5-amino-pyridin* als geeignet. Dieses liefert die schon in Mitteilung II beschriebene *2-Chlor-pyridin-5-arsinsäure*; wenn man diese weiter durch Umsetzen mit Hydrazin in die *2-Hydrazino-5-arsinsäure* (I) überführt und aus letzterer den Hydrazinrest durch Oxydation abspaltet, so entsteht die gesuchte *Pyridin-2-arsinsäure* (II).

Wir charakterisierten die Hydrazino-pyridin-arsinsäure durch einige Kondensationsprodukte, insbesondere die *Pyrazolon-pyridin-arsinsäure* (III), und die Pyridin-arsinsäure durch Darstellung des *Pyridin-arsinoxydes*, des *Arseno-pyridins* und *Pyridin-arsines*.



Beschreibung der Versuche.

1. *2-Hydrazino-pyridin-5-arsinsäure* (I).

12 g 2-Chlor-pyridin-5-arsinsäure wurden mit 25 ccm Wasser und 25 ccm Hydrazinhydrat $3^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Man verdünnte mit 50 ccm Wasser, entfernte Spuren entstandener Arsenoverbindung durch Filtration, machte mit Salzsäure kongosauer, worauf beim Stehen über Nacht das Reaktionsprodukt ausfiel. Ausbeute 76% d. Th. Die mikrokrystalline, schwach gelbe Substanz ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkoholen und ist bei 240° noch nicht geschmolzen. Zur Reinigung lösten wir in verd. Salzsäure und fällten mit Natriumacetat, worauf im Exsiccator getrocknet wurde.

3,366 mg Subst.: 0,511 ccm N (22°, 762 mm).

$C_5H_6O_3N_3As$ Ber. N 18,00 Gef. N 17,61.

2. *Pyridin-5-arsinsäure-2-[3'-methyl-5'-pyrazolon]* (III).

2,5 g 2-Hydrazino-pyridin-5-arsinsäure wurden in 50 ccm Wasser mit 1,2 g Acetessigester bis zur Lösung erhitzt und kurze Zeit im Sieden erhalten. Beim Erkalten krystallisiert

Digitized by Google

das Kondensationsprodukt aus. 2 g desselben wurden durch 5 stündiges Kochen mit 50 ccm Toluol in das Pyrazolon übergeführt. Das ungelöst bleibende Reaktionsprodukt wurde aus Wasser umkrystallisiert. Es zeigte keinen Schmelzpunkt, ist leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol, Alkalien, schwer in verd. Säuren.

8,415 mg Subst.: 1,03 ccm N (23°, 749 mm). — 0,2000 g Subst.: 0,1019 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_9H_{10}O_4N_3As$	Ber. N 14,05	As 25,07
	Gef. „ 13,79	„ 24,60.

3. *p-Nitro-benzaldehyd-2-pyridyl-hydrazon-5-arsinsäure*,
$H_2O_3As.C_5H_3N.NH.N{=}CH.C_6H_4.NO_2$
wurde durch halbstündiges Kochen von 12 g 2-Hydrazino-pyridin-5-arsinsäure in 250 ccm Alkohol mit wenig konz. Salzsäure mit 7,8 g p-Nitrobenzaldehyd in 125 ccm Alkohol als krystallines, aus verd. Salzsäure unlösbares Produkt erhalten. Ausbeute 17 g. Kein Schmelzpunkt.

4. *p-Amino-benzaldehyd-2-pyridyl-hydrazon-5-arsinsäure* entstand in quantitativer Ausbeute durch halbstündiges Verkochen von 12 g 2-Hydrazino-pyridin-5-arsinsäure in 120 ccm Wasser und wenig Salzsäure mit 8 g p-Amino-benzaldehyd-chlorhydrat in 120 ccm Wasser. Durch Zusatz von Natriumacetat fallen gelbe, aus verd. Salzsäure umkrystallisierbare Flocken aus. Kein Schmelzpunkt.

5. *Pyridin-3-arsinsäure* (II).

In eine siedende Lösung von 11 g 2-Hydrazino-5-arsinsäure in 25 ccm 5-proc. Salzsäure tropft man etwa 7 ccm 10-proc. Wasserstoffsuperoxyd bis zur Bläuung von Jodkalium-Stärkepapier. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat wird durch Erwärmen mit 15 g 50-proc. unterphosphoriger Säure die Arsenoverbindung abgeschieden, die man isoliert, auswäscht und durch vorsichtiges Oxydieren mit 10-proc. Wasserstoffsuperoxyd unter Eiskühlung in die Arsinsäure zurückverwandelt. Man dampft im Vakuum ein, wobei durch die Capillare Kohlendioxyd einströmt. Es entsteht eine farblose, undeutlich krystalline Masse, während ohne Kohlendioxyd beim Eindampfen ein Sirup erhalten wurde. Die Substanz ist hygroskopisch und wurde 3 Tage in der

Digitized by Google

Pistole mit P_2O_5 bei der Temperatur des siedenden Acetons getrocknet, worauf sie sich weniger leicht in Wasser löste als vor dem Trocknen. Ausbeute 10—12 Proc. d. Th. Schmelzpunkt 112—113°. Die Substanz ist unlöslich in Alkohol, Aceton und Äther, löslich in Soda.

0,1809 g Subst.: 0,1993 g CO_2, 0,0453 g H_2O. — 0,3623 g Subst. (Kjeldahl): 17,5 ccm $^1/_{10}$n-H_2SO_4. — 0,1338 g Subst.: 0,1006 g $Mg_2As_2O_7$.

$C_5H_6NO_3As$	Ber.	C 29,55	H 2,95	N 6,89	As 36,94
	Gef.	„ 30,04	„ 2,80	„ 6,76	„ 36,30.

6. *Kupfersalz.*

Eine 10-proc. wäßrige Lösung der Pyridin-5-arsinsäure wird mit wäßriger Kupferacetatlösung gefällt. Blaugrüner amorpher Niederschlag. Ausbeute fast quantitativ.

0,2175 g Subst.: 0,0650 g CuO.

$C_5H_4N.AsO_3Cu$	Ber.	Cu 24,03	Gef. Cu 23,88.

7. *Pyridin-3-arsin-dichlorid,* $C_5H_4N.AsCl_2$.

2,5 g Pyridin-3-arsinsäure werden in 35 ccm konz. Salzsäure gelöst und nach Zusatz einiger Tropfen Jodwasserstofflösung 5 Stunden lang mit Schwefeldioxyd durchströmt, nach deren Vertreiben im Vakuum man bei 40—45° bis auf die Hälfte des Volumens einengt. Die ausfallende amorphe, schwach gelbe Substanz ist unlöslich in Alkoholen und in Aceton. Ausbeute etwa 20 Proc. d. Th. Bei 137° beginnt Zersetzung.

0,2143 g Subst. (Carius): 0,2676 g AgCl. — 5,105 mg Subst.: 0,261 ccm N (24°, 764 mm).

$C_5H_4NCl_2As$	Ber.	N 6,25	Cl 31,20
	Gef.	„ 6,02	„ 30,97.

8. *Pyridin-3-arsinoxyd,* $C_5H_4N.AsO$.

3 g Pyridin-3-arsinsäure werden in 20 ccm Wasser gelöst und wie oben reduziert. Nach Vertreiben des Schwefeldioxydes durch Kohlendioxyd in der Kälte schied sich auf Zusatz von 10 ccm konz. Ammoniaklösung kein Niederschlag aus. Erst nach weiterem Zusatz von 50 ccm Methanol kam nach etwa 8 Stunden das weiße, amorphe Arsinoxyd zur Abscheidung. Ausbeute 0,6 g. Die Substanz löst sich leicht in Wasser und ist unlöslich in Methanol, Äthanol und Aceton. Die Zersetzung beginnt bei 187°.

6,362 mg Subst.: 0,461 ccm N (23°, 763 mm).

C_5H_4NOAs	Ber.	N 8,28	Gef. N 8,38.

Digitized by Google

9. *3,3'-Arseno-pyridin*, $C_5H_4N.As{=}As.C_5H_4N$.

11 g 2-Hydrazino-pyridin-5-arsinsäure wurde, wie oben beschrieben, mit Wasserstoffsuperoxyd oxydiert und mit Tierkohle gereinigt und dann, ohne Isolierung der Arsinsäure, mit unterphosphoriger Säure reduziert. Die ausgeschiedene Arsenoverbindung wurde im Vakuum getrocknet. Die Substanz ist hellgelb und stärker gefärbt als Arsenobenzol, welches bekanntlich manchmal fast farblos erhalten wird. Arsenopyridin ist in allen Solventien unlöslich, auch in konz. Salzsäure. Auffallenderweise tritt mit konz. Natronlauge Braunfärbung auf, die auf Zusatz von Salzsäure wieder verschwindet. Eine Anlagerung von Natriumhydroxyd war analytisch nicht festzustellen. Die Substanz zeigte keinen Schmelzpunkt.

0,1051 g Subst.: 8,3 ccm N (22°, 766 mm). — 0,3544 g Subst. (Kjeldahl): 23,5 ccm $^1/_{10}$ n-H_2SO_4.

$C_{10}H_8N_2As_2$ Ber. N 9,15 Gef. N 9,22, 9,28.

10. *Pyridin-5-arsin*, $C_5H_4.AsH_2$.

2 g Pyridin-3-arsinsäure in 30 ccm 10-proc. Salzsäure gelöst, wurde innerhalb 20 Minuten bei 70—80° auf dem Wasserbad unter Rühren in kleinen Portionen mit Zinkstaub versetzt und noch weitere 20 Minuten verrührt. Das Filtrat wird bis zur Lösung des Zinkhydroxydes alkalisiert, mit 30 ccm Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdunsten der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Schicht hinterbleiben 0,4 g einer zuerst öligen, dann hellbraun erstarrenden Verbindung, die sich nach kurzer Zeit zur Arsenoverbindung oxydiert. Durch rasches Aufarbeiten konnte festgestellt werden, daß der Beginn der Zersetzung bei 102° liegt.

Eine ebenfalls schnell abgewogene Substanzmenge von 7,722 mg ergab 0,596 ccm N (23°, 758 mm).

C_5H_6NAs Ber. N 9,03 Gef. N 8,87.

Digitized by Google

Über Morphiumalkaloide. VI. Thebaizon und andere Ozonisationsprodukte;

von *Heinrich Wieland* und *Lyndon F. Small.*[1])

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayr. Akademie der Wissenschaften zu München.]

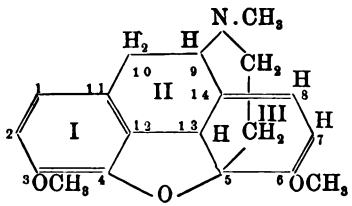
(Eingelaufen am 10. September 1928.)

Vor 21 Jahren haben R. Pschorr und H. Einbeck[2]) durch Einwirkung von Ozon auf Thebain aus diesem Alkaloid ein um 2 Sauerstoffatome reicheres Reaktionsprodukt erhalten, das sie als *Thebaizon* bezeichneten. Da bereits durch kaltes Alkali unter Abspaltung von Methylalkohol aus Thebaizon eine Säure entsteht, da ferner mit Semicarbazid ein Semicarbazon erhalten wurde, schließen die genannten Autoren, daß durch das Ozon Ring III des Moleküls im Sinne einer normalen Harriesschen Spaltung gemäß dem Schema

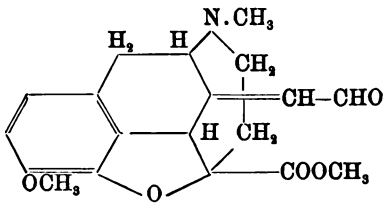
$$-C(OCH_3)=C- \longrightarrow -C:O(OCH_3)\quad O:C-$$

geöffnet werde.

Mit dieser Ableitung gelangt man von dem Knorr-Hörleinschen Formelbild des Thebains (I) aus zu einer Konstitution des Thebaizons, nach der diese Substanz als Methylester einer Aldehydsäure (II) erscheint.



I



II

Faltis, der einzige, der sich später noch mit dem Thebaizon, wenn auch nur kurz, beschäftigt hat[3]), stellte

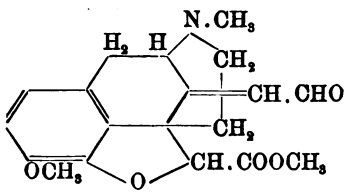
[1]) National Research Fellow in Chemistry.

[2]) B. 40, 3652 (1907). [3]) M. 43, 377 (1923).

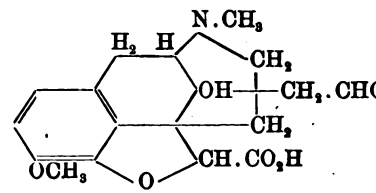
Digitized by Google

die Gegenwart einer Aldehydgruppe in Abrede, da es ihm nicht gelang, eine positive Farbreaktion nach Angeli-Rimini mit der Verbindung zu erhalten.

Die vorliegende Untersuchung wurde begonnen, noch ehe C. Schöpf in seinen schönen Arbeiten wahrscheinlich gemacht hatte[1]), daß die Bindung der Seitenkette im Molekül der Morphiumalkaloide sich nicht an C_5, sondern wie zuerst R. Robinson vorschlug, an C_{13} befinde, wie dies in Formel III für Thebaizon zum Ausdruck kommt.



III



IV

Unsere ursprüngliche Absicht, durch Abbau von Thebaizon und ähnlicher, später zu besprechender Stoffe der Haftstelle der Seitenkette experimentell nachzugehen, haben wir nicht aufgegeben, da wir der Meinung sind, daß trotz des von Schöpf und seinen Schülern beigebrachten Materials der endgültige Abschluß der Konstitutionsfrage noch nicht erreicht ist. Die vorliegende Arbeit bedeutet noch keinen weiteren Fortschritt in dieser Richtung. Sie wird fortgesetzt, und die bisher erzielten Resultate kommen zur Veröffentlichung, weil die gemeinsame Tätigkeit durch äußere Gründe unterbrochen wird. Als Grundlage der Formulierung benutzen wir den Robinson-Schöpfschen Ausdruck gemäß III.

α-Thebaizon.

Thebaizon läßt sich durch Einwirkung von *Brom* glatt bromieren zu einem *Brom-thebaizon*, in dem sich das substituierende Brom-atom zweifellos im aromatischen Ring I an C_2 befindet.

Die von Faltis ausgeschaltete Aldehydgruppe ist

[1]) A. 452, 211 (1927); 458 148 (1927).

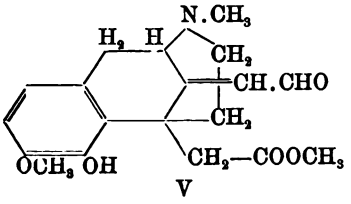
Digitized by Google

sicher im Thebaizon enthalten. Davon zeugt die scharfe Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure und die starke Reduktionswirkung gegenüber ammoniakalischer Silberlösung. Zudem haben wir Thebaizon mit Hydroperoxyd zu einer Dicarbonsäure oxydieren können. Daß dabei die Estergruppe — in der Kälte — verseift wird, ist nach dem, was schon Pschorr und Einbeck festgestellt haben, nicht verwunderlich.

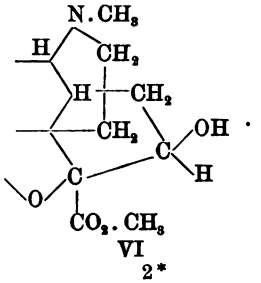
Die dem Ester Thebaizon zugrunde liegende Säure haben wir isoliert; sie wird als *Thebaizonsäure* bezeichnet. In ihr ist die Aldehydgruppe noch vorhanden. Während die Säure selbst kein krystallisierbares Chlorhydrat liefert, erhält man ein solches beim kurzen Erwärmen mit Salzsäure. Aber dieses Chlorhydrat gibt bei der vorsichtigen Zersetzung mit Alkali nicht die Ausgangssäure zurück, sondern eine um ein Mol Wasser reichere Verbindung. Es liegt nahe anzunehmen, daß der α,β-ungesättigte Aldehydkomplex die Bestandteile des Wassers angelagert hat, daß also unter der Einwirkung der Salzsäure *Oxy-dihydro-thebaizonsäure* (IV) entstanden ist.

Die konstitutionelle Bindung des Wassers wird weiter belegt durch die Zusammensetzung des von der Oxysäure abgeleiteten Jodmethylates.

Die *Hydrierung* des Thebaizons verläuft verschieden, je nachdem ob man katalytisch erregten Wasserstoff oder Aluminiumamalgam zur Einwirkung bringt. Die katalytische Hydrierung führt zur Öffnung der O-Brücke; die Doppelbindung zwischen C_8 und C_{14} scheint, wohl wegen des quartären C_{14}, schwerer hydrierbar zu sein. *Dihydrothebaizon*, das man so erhielt, ist ein Phenol (V).

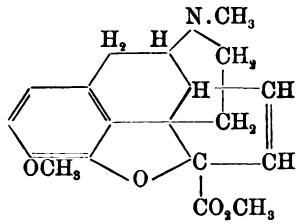


V



VI

Digitized by Google

VII 

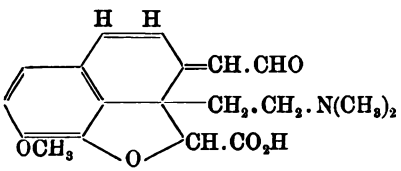
Mit Aluminiumamalgam gelangt man zu einem schön krystallisierten, hellgelb gefärbten Reduktionsprodukt, das um ein O-Atom ärmer ist als Thebaizon, dem *Desoxy-thebaizon* $C_{19}H_{21}O_4N$. Diese merkwürdige Substanz enthält noch 2 Methoxylgruppen und ist kein Phenol; die aldehydischen Merkmale sind verschwunden und das vierte Sauerstoffatom kann kaum anders als brückenartig gebunden sein. Wenn dies zutrifft, so kann, wie ein Blick auf die Formel III zeigt, nur die Seitenkette, die die Aldehydgruppe trägt, an dieser Umformung beteiligt sein, die wohl durch Anlagerung von 2H und nachfolgende Abspaltung von H_2O zustande kommt. Wir halten es für möglich, daß das Aluminium-amalgam zuerst die zur Aldehydgruppe α,β-ständige Kohlen-stoff-Doppelbindung absättigt, und daß dadurch die Gruppe $—CH_2.CHO$ an C_{14} in die räumlich begünstigte Stellung kommt, die eine Kondensation an C_5, zu einem Fünfring, erlaubt. Das Zwischenprodukt VI wird dann unter Wasser-abspaltung in Desoxy-thebaizon übergehen, für das wir keine andere Struktur als VII finden.

Die Doppelbindung im Fünfring wird, dieser Formel gemäß, durch Aluminiumamalgam *nicht*, wohl aber durch katalytisch erregten Wasserstoff hydriert. Man gelangt auf diese Weise zum *Dihydro-desoxy-thebaizon.* Die Verseifung dieses Esters hat uns die entsprechende Säure geliefert, von der ein normales, gut krystallisiertes Chlorhydrat (ohne Anlagerung von H_2O) gewonnen wurde.

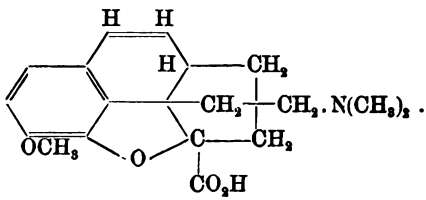
Die Jodmethylate. Naturgemäß war unsre Absicht, die beschriebenen Verbindungen in ihre Jodmethylate über-zuführen und von einer geeigneten quartären Ammonium-base aus den Hofmannschen Abbau zu bewerkstelligen. Vom *Thebaizon-jodmethylat* aus ließ sich die erste Stufe

Digitized by Google

dieser Reaktion ohne Schwierigkeit erreichen, ebenso vom *Jodmethylat* des *Dihydro-desoxy-thebaizons* aus. Es wurden die offenen tertiären Aminosäuren VIII und IX erhalten, die wiederum Methyljodid addierten.



VIII



IX

Allein die Weiterführung des Abbaus enttäuschte. Es erfolgte aus den quartären Hydroxyden nur Abspaltung von Methylalkohol unter Rückbildung der *des*-N-Methyl-Verbindungen.

Noch weniger glücklich waren wir bei der erschöpfenden Methylierung der Oxy-dihydro-thebaizonsäure (IV). Von ihrem Jodmethylat aus wurde nicht einmal die Öffnung des Stickstoffringes erreicht, sondern hier spaltete bereits die erste quartäre Base Methylalkohol ab und bildete die Ausgangsverbindung zurück. Die Absättigung der Doppelbindung zwischen C_8 und C_{14} schafft hier offenbar diesen auffallenden Unterschied in der Reaktionsweise.

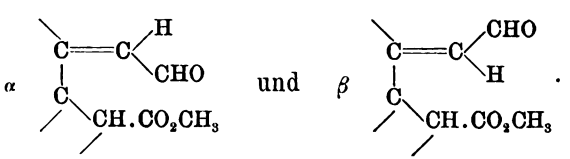
β-Thebaizon.

In der Abhandlung von Pschorr und Einbeck wird außer dem durch Einwirkung von Ozon auf Thebain entstehenden Thebaizon ein Isomeres erwähnt, über das aber keinerlei experimentelle Angaben, nicht einmal der Weg, der zu seiner Darstellung führte, angegeben sind. Wir fanden, daß bei kurzem Erhitzen auf 200° Thebaizon in leidlicher Ausbeute zu einer gelb gefärbten Verbindung von gleicher Zusammensetzung umgelagert wird. Obwohl wir nicht wissen, ob dieses Isomere mit dem von Pschorr und Einbeck angegebenen identisch ist, wollen wir die von diesen Autoren angewandte Bezeichnung β-Thebaizon dafür verwenden.

Digitized by Google

β-Thebaizon ist ebenfalls der Methylester einer Aldehydsäure, aber die Estergruppe ist hier weit schwieriger verseifbar, als bei der α-Verbindung. Damit hängt zusammen, daß die Oxydation mit Hydroperoxyd nicht zur Dicarbonsäure, sondern zu einer Estersäure führt. Bei der Einwirkung von Salzsäure wird die Estergruppe verseift und, ebenso wie von der α-Thebaizonsäure aus, Wasser angelagert. Aber das Chlorhydrat dieser Oxy-dihydrosäure ist nicht identisch mit dem, das von der α-Säure aus gewonnen worden war.

Dagegen entsteht aus β-Thebaizon durch Hydrierung mit Aluminium-amalgam *dasselbe Desoxy-thebaizon*, das sich von der α-Verbindung ableitet. Damit ist der Zusammenhang zwischen den beiden Isomeren klargelegt. Bei der Umlagerung ist ein Platzwechsel zwischen den beiden ungleichen Substituenten, die an der Kohlenstoffdoppelbindung 8,14 stehen, eingetreten, vergleichbar dem Übergang von Allozimtsäure in Zimtsäure. Bringen wir gemäß Formel III jene beiden Substituenten, nämlich —CHO und H in räumliche Beziehung zu der an C_{13} stehenden Gruppe —CH.$COOCH_3$, so wird in einem Fall —CHO dieser Gruppe näher, im andern Fall ferner stehen:



Vielleicht hängt die überaus leichte Verseifbarkeit der Estergruppe im α-Thebaizon mit der Nachbarschaft von —CHO zusammen, eine Erscheinung, die immerhin sehr bemerkenswert ist und das Studium einfacher Verbindungen analoger Art wohl lohnen würde.

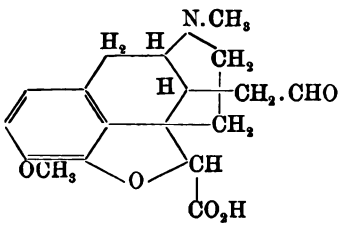
Iso-dihydro-thebaizon.

Wenn man Thebain mit kolloidem Palladium und Wasserstoff hydriert, bekommt man ein Dihydro-Derivat, in dem mit ziemlicher Sicherheit die Doppelbindung zwischen

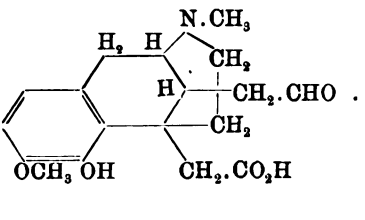
Digitized by Google

C_8 und C_{14} abgesättigt ist. Es läßt sich erwarten, daß diese Verbindung durch Ozon in das Dihydro-thebaizon übergeführt wird, dessen Gewinnung durch katalytische Hydrierung von Thebaizon nicht möglich war. Dort wurde durch diese Reaktion die O-Brücke geöffnet.

Die Ozonisation von Dihydro-thebain verläuft der Erwartung gemäß. In dem Reaktionsprodukt, dem *Iso-dihydro-thebaizon* ist indes die Estergruppe von einer derartigen Empfindlichkeit, daß die Verbindung selbst nur unter ganz subtilen Bedingungen, dann aber schön krystallisiert, zu isolieren war. So überaus leicht geht sie in die Aldehydsäure (X) über, die dann auch der weiteren Untersuchung diente.



X



XI

Die katalytische Hydrierung öffnet auch hier wahrscheinlich die O-Brücke. Der Tetrahydro-thebaizonsäure geben wir die Struktur XI. Es sind dann noch Chlorhydrat und Jodmethylat der nicht weiter hydrierten Säure dargestellt worden. Ein genaueres Studium des Hofmannschen Abbaus hat vorerst die schwierige Zugänglichkeit des Materials verboten.

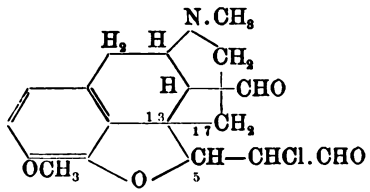
Chloro-codizon.

Auch die Doppelbindung von Chlorocodid wird durch Ozon glatt geöffnet. Das Reaktionsprodukt, das charakteristische Aldehyd-Reaktion aufweist, enthält 2 O-Atome mehr als die Ausgangsbase und ist daher gemäß XII zu formulieren.

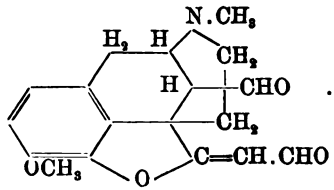
Die Verhältnisse, die wir bei diesem Dialdehyd angetroffen haben, sind übersichtlicher, als bei den Ozonisationsprodukten der Thebainreihe und wir haben hier den Weg des Erfolg verheißenden Abbaus gefunden.

Digitized by Google

Mit Zinkstaub und Essigsäure ließ sich das Chlor durch Wasserstoff ersetzen. Ob das gebildete *Desoxy-codizon* noch als Dialdehyd zu betrachten ist, kann in Frage gestellt werden, da die Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure negativ ausfällt. Möglicherweise haben die beiden Aldehydgruppen sich gegenseitig kondensiert.



XII



XIII

Wichtiger sind die Reaktionen, die sich bei kalter Einwirkung von alkoholischem Kali auf Chloro-codizon abspielen. In sehr schlechter Ausbeute ließ sich dabei das Produkt der HCl-Abspaltung isolieren, durch dessen erneute Darstellung und Untersuchung sich von unsrer Grundlage aus die Frage der Haftung der Seitenkette beantworten lassen wird. Ist nämlich durch die Wegnahme von HCl eine Doppelbindung in die längere Seitenkette gelegt worden zu einem *Anhydro-codizon*, so muß an C_5 ein H-Atom haften, wie es die Formel von Robinson-Schöpf verlangt. Nach der Knorr-Hörleinschen Formel wäre ja an dessen Stelle die Seitenkette mit C_{17} befestigt. Leider hat unser Material nur zur Analyse gereicht, nicht aber zu dem entscheidenden Versuche der Hydrierung, der in diesem Falle zu dem von uns dargestellten Desoxy-codizon führen müßte.

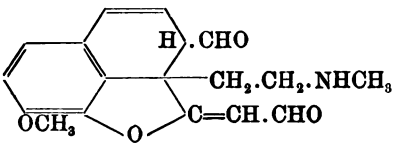
Wir sind aber bei der Reaktion von alkoholischem Kali auf Chloro-codizon noch auf andere Erscheinungen gestoßen, die uns sehr deutlich zugunsten der Robinson-Schöpfschen Formel zu sprechen scheinen. Zu unserer Überraschung fanden wir unter den Reaktionsprodukten zwei isomere *stickstoff-freie* Substanzen der Zusammensetzung $C_{15}H_{12}O_4$, in denen die ganze Seitenkette, wahrscheinlich in Gestalt von Methyl-vinyl-amin, verloren gegangen ist:

$$C_{18}H_{20}O_4NCl \longrightarrow C_{15}H_{12}O_4 + C_3H_7N + HCl.$$

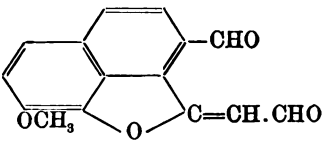
Digitized by Google

Die eine ist ein Phenol, die andere besitzt neutralen Charakter.

Die leichte Ablösung des Stickstoffs kann man auf Grund von Formel XII oder XIII aus seiner β-Stellung zur Aldehydgruppe erklären. β-Amino-Carbonylverbindungen enthalten den basischen Bestandteil locker gebunden, wie demnächst an anderen Beispielen darzutun sein wird. Das anzunehmende Zwischenprodukt XIV ist ein Derivat des Dihydronaphtalins und wird große Neigung zeigen, aromatisch zu werden. Dies kann nur geschehen, wenn die Kette $-CH_2.CH_2.NHCH_3$ ihre Bindung an C_{13} verläßt.

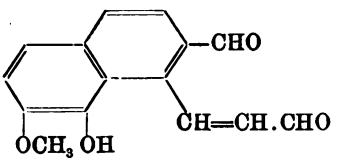


XIV

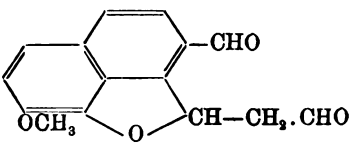


XV

Man sollte nun eigentlich erwarten, daß die dritte Doppelbindung in Ring II unter Abspaltung von Äthylmethylamin zustande käme und daß die N-freie Verbindung XV entstehe. Diese hat aber 2H-Atome weniger als die beiden isomeren Verbindungen $C_{15}H_{12}O_4$. Hier haben wir noch keine ausreichende Einsicht gewonnen. Wir begnügen uns, die Formeln XVI und XVII als wahrscheinlich für das Phenol und die neutrale Substanz $C_{15}H_{12}O_4$ hinzustellen.



XVI



XVII

Ob Dialdehyd oder cyclisches Acyloin, ist ebensowenig entschieden wie beim Desoxy-codizon.

Folgerungen.

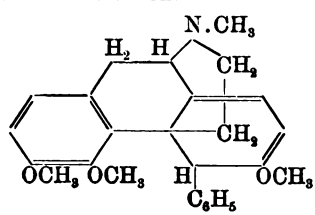
Da sich ungesättigte Äther der Form CH=C(OR) auf katalytischem Weg leicht hydrieren lassen[1]), wurde das be-

[1]) Wieland u. Garbsch, B. 59, 2490 (1926).

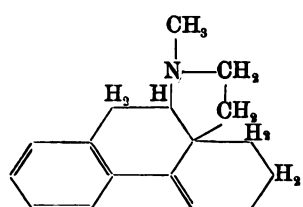
Digitized by Google

reits von Knorr angenommene System konjugierter Doppelbindungen im Thebain für unwahrscheinlich gehalten, umso mehr als seine Hydrierung beim Dihydrothebain, das noch jene Enoläther-Gruppe enthält, stehen bleibt. Nun hat Schöpf[1]) gefunden, daß unter geeigneten Bedingungen die beiden Doppelbindungen Wasserstoff aufnehmen zum sog. *Tetrahydro-thebain*, das als der Methyläther des Dihydro-codeins zu betrachten ist. Jener Einwand kann somit nicht aufrecht erhalten werden, die Passivität der Enoläther-Doppelbindung muß auf nicht übersehbare Einflüsse zurückgeführt werden. Die Untersuchung der beiden Thebaizone steht, soweit der Zustand von Ring III in Frage kommt, mit der in Formel I dargestellten Anordnung der Doppelbindungen des Thebains in Einklang. Auch in allem, was bei den Reaktionen des ozonisierten Dihydro-thebains und Chlorocodids beobachtet wurde, ließ sich nichts finden, was mit der jetzt geltenden Struktur dieser beiden Basen im Widerspruch stünde.

Wir haben noch im Zusammenhang des Themas zu erwähnen, daß *Phenyl-dihydro-thebain-methyläther* (XVIII), sowie *O-Methyl-thebainon* (XIX) mit Ozon *nicht* in Reaktion gebracht werden konnten.



XVIII



XIX

Daß diese beiden Stoffe auch nicht katalytisch hydriert werden können, ist bekannt. Die Formel XVIII trägt diesem passiven Verhalten keine Rechnung und die Struktur des Phenyl-dihydrothebains von Freund bedarf der Revision. Die große Inaktivität des Systems—C=C—C=O im Thebainon ist aus der von Schöpf aufgestellten Formel[2]) ebenfalls nicht ohne weiteres herauszulesen.

[1]) A. **452**, 232 (1927). [2]) A. **458**, 153 (1927).

Digitized by Google

Versuche.

I. Thebaizon und Derivate.

α-Thebaizon (III).

20 g reines Thebain werden in 100 ccm Wasser suspendiert und mit 56 ccm 1,1 n-Salzsäure in Lösung gebracht. Die Lösung reagiert gegen Lackmus schwach sauer. Die Ozonisierung fand in einem cylindrischen Gefäß statt, mit einer Schichthöhe von 12—15 cm, unter Kühlung in Eiswasser. Das Ozon wurde in einem Siemens-Halske-5-Röhrenapparat hergestellt, mit einem Sauerstoffstrom von 140—155 ccm pro Minute; der durchschnittliche Ozongehalt betrug 5,0—5,3 Volumproc. Die Ozonisierungszeit für 20 g Thebain war $3^1/_2$—4 Stunden. Der Endpunkt der Reaktion wurde in der Weise bestimmt, daß man nach 3 Stunden alle 5 Minuten auf unverändertes Thebain prüfte. Eine Stichprobe von 3 Tropfen wird entnommen, mit Wasser bis auf 2 ccm verdünnt und 1 Tropfen 4 n-Natronlauge zugegeben. Wenn noch viel Thebain anwesend ist, klärt sich die Trübung nicht beim Zufügen von weiteren 2 ccm Wasser; ist die Reaktion fast zu Ende, verschwindet die Trübung mit der zweiten Wasserzugabe.

Zu der jetzt gegen Kongo sauren Lösung, die viel Hydroperoxyd enthält, werden in einem Schütteltrichter 700 ccm Äther gegeben und dann nach und nach, unter heftigem Schütteln, eine gesättigte Lösung von 5 g wasserfreier Soda. Wenn man die Sodalösung zu schnell oder unter nicht genügendem Schütteln zugibt, scheidet sich Thebaizon harzig aus, und geht dann sehr langsam in die ätherische Schicht. Die wäßrige Schicht wird abgelassen und nochmals mit Äther und einer Lösung von 5 g Soda behandelt. Der Äther wird über Pottasche getrocknet und bis etwa 150 ccm abdestilliert, worauf das reine Reaktionsprodukt auskrystallisiert. Die Ausbeute an Thebaizon vom Schmelzp. 123—125° beträgt 13—15 g. Zum Umkrystallisieren eignet sich am besten Methylalkohol. Pschorr und Einbeck geben 60 Proc. an Ausbeute an.

4,969 mg Subst.: 12,17 mg CO_2, 2,84 mg H_2O. — 5,310 mg Subst.: 7,096 mg AgJ.

$C_{19}H_{21}O_5N$ (343)	Ber.	C 66,47	H 6,12	$(OCH_3)_2$	18,08
	Gef.	„ 66,76	„ 6,39	„	17,66.

Thebaizon löst sich leicht in Natronlauge oder Barytwasser unter Verseifung (Pschorr). Mit konz. H_2SO_4 zeigt es tiefrote Halochromie; beim Verdünnen mit Wasser verschwindet die Farbe. Das Thebaizon wird aber dadurch verseift, unter Bildung derselben Säure, wie sie durch Alkalien entsteht. Thebaizon in salzsaurer Lösung reagiert

Digitized by Google

mit p-Nitrophenyl-hydrazin unter Bildung von einem amorphen gelben Niederschlag, welcher sich in Natronlauge tief rot löst, und wieder von Salzsäure ausgefällt wird.

Die neutrale Lösung von Thebaizon in verdünnter Salzsäure bzw. eine Suspension von Thebaizon in Wasser, färbt sich sofort mit fuchsinschwefliger Säure. Wenn aber ein geringer Überschuß Salzsäure anwesend ist, wird keine Farbreaktion erhalten. Beim Zugeben von $^n/_{10}$-Natronlauge oder einem Überschuß von Thebaizon zu einer solchen Lösung erscheint augenblicklich die Farbe. Auf gleiche Weise verschwindet schnell die starke Farbe der neutralen Lösung, wenn man verdünnte Salzsäure in kleinster Menge zugibt. Thebaizon reduziert auch ammoniakalische Silbernitratlösung in der Kälte. Mit Hydroxylaminsulfat und Soda bildet es ein weißes, nicht krystallinisches Pulver, welches wasserlöslich ist und Farbreaktion mit $FeCl_3$ gibt; es scheint eine Hydroxamsäure zu sein. Es wurde kein Oxim erhalten.

α-Thebaizon-jodhydrat. 0,5 g α-Thebaizon wird in 1,5 ccm 2 n-Salzsäure gelöst und konz. Jodkaliumlösung tropfenweise zugefügt. Beim Kühlen und Kratzen bildet sich ein krystallinischer Niederschlag von dem Jodhydrat in einer Ausbeute von 0,65 g. Es wurde aus Aceton umkrystallisiert. Schmelzpunkt bei 185—187°, bei 178° Bräunung. Es zeigte mit fuchsinschwefliger Säure keine Farbe. Schwer löslich in Methylalkohol, leicht in Wasser.

0,1274 g Subst.: 2,27 ccm 0,1188 n-$AgNO_3$, (nach Volhard).

$C_{19}H_{21}O_5N.HJ$ Ber. J 27,00 Gef. J 26,88.

Auch das *Chlorhydrat* läßt sich leicht krystallisiert erhalten, wenn man α-Thebaizon in der nötigen Menge etwa 4 n. kalter Salzsäure löst und dann die Wände des Gefäßes mit einem Glasstab reibt.

Brom-thebaizon.

Zu einer Lösung von 1,0 g Thebaizon in 3 ccm n-Salzsäure, mit 10 ccm Wasser verdünnt, wird gesättigtes Bromwasser in geringem Überschuß zugefügt, bis sich das gelbe Perbromid vollständig abgeschieden hat. Nach dem Entfärben mit wäßrigem SO_2 wurde das schwer lösliche Bromid des Brom-thebaizons als gallertartige Masse erhalten, die abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen wurde. Der

Digitized by Google

Niederschlag wurde sofort in einem Gemisch von 25 ccm Wasser und 100 ccm Äther suspendiert und mit einem Überschuß von Sodalösung versetzt. Die ätherische Schicht lieferte 0,7 g Krystalle, welche aus Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Schmelzp. 147°. Die Substanz gibt mit fuchsinschwefliger Säure die Aldehydreaktion und ist ziemlich leicht löslich in Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser. Sie löst sich nicht in Barytwasser, auch nicht beim Erhitzen. Mit methylalkoholischem Kali wird sie verseift unter Bildung eines wasserlöslichen gelben Produkts, welches nicht krystallin zu erhalten war. Brom-thebaizon läßt sich glatt hydrieren und bildet dabei ein nichtphenolisches Öl, dessen Derivate gleichfalls nicht krystallin sind.

4,821 mg Subst.: 9,48 mg CO_2, 2,10 mg H_2O. — 3,510 mg Subst.: 0,675 mg Br.

$C_{19}H_{20}O_5NBr$	Ber.	C 54,03	H 4,74	Br 18,92
	Gef.	„ 53,63	„ 4,87	„ 19,25.

Thebaizon-disäure.

Man ließ 1,5 ccm 30-proc. Perhydrol mit 3,0 g Thebaizon in 10 ccm Eisessig während 48 Stunden in der Kälte reagieren. Nach dem Abdampfen im Vakuumexsiccator erhielt man ein glasartiges Produkt, welches, in 40 ccm heißem Wasser gelöst, 1,8 g gelber Stäbchen gab. Nochmals aus Wasser umkrystallisiert, wurden sie farblos, und schmolzen bei 189–190° unter Gasentwicklung. Die Substanz reagiert sauer gegen Lackmus, jedoch nicht gegen Kongo, und gibt mit fuchsinschwefliger Säure keine Farbe. Schwer löslich in Methylalkohol. Sie wurde bei 120° im Vakuum zur Analyse getrocknet.

3,228 mg, 3,079 mg Subst.: 6,93 mg, 6,63 mg CO_2, 1,67 mg, 1,54 mg H_2O. — 6,399 mg Subst.: 4,06 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{18}H_{19}O_6N.H_2O$.

Ber.	C 59,50	H 5,78	OCH_3 8,54
Gef.	„ 58,55, 58,73	„ 5,79, 5,60	„ 8,38.

Mit Natronlauge gegen Methylrot titriert: Gef. 10,9 Proc. COOH, gegen Phenolphtalein 16,0 Proc. (unscharf). Für 1 CO_2H ber. 12,4, für 2 CO_2H 24,8 Proc.

Digitized by Google

Thebaizonsäure.

2,0 g Thebaizon wurden in 34,8 ccm 0,334 n-Barytwasser suspendiert, worin es sich beim Schütteln in einigen Stunden vollständig löste. Das Barytwasser wurde dann mit der berechneten Menge 0,1 n-H_2SO_4 genau neutralisiert. Die Lösung war sauer gegen Lackmus, aber nicht gegen Kongo, und gab weder mit Schwefelsäure, noch mit Barytwasser eine Spur Niederschlag. Sie wurde vom Bariumsulfat durch Zentrifugieren befreit und die klare braune Flüssigkeit dann zum Trocknen im Vakuumexsiccator eingedampft. Das amorphe Produkt läßt sich nur durch Kochen unter Rückfluß mit viel Essigester und nach mehrtägigem Stehen umkrystallisieren. Es wurde bei 200° braun, bei ungefähr 235° schwarz ohne zu schmelzen. Die Ausbeute betrug etwa 50 Proc. der berechneten. Die Säure ließ sich nicht vollkommen rein erhalten. Sie ist spielend löslich in Wasser, unlöslich in Äther, sehr schwer in den Alkoholen, kaum in Essigester.

4,972 mg, 5,004 mg, 3,764 mg Subst.: 11,66 mg, 11,74 mg, 8,82 mg CO_2, 2,72 mg, 2,86 mg, 2,13 mg H_2O. — 4,096 mg Subst.: 0,150 ccm N_2 (21°, 721 mm). — 5,265 mg Subst.: 4,211 mg AgJ (Zeisel-Pregl). $C_{18}H_{19}O_5N$.

Ber.	C 65,64	H 5,77	N 4,25	OCH_3 9,12
Gef.	„ 63,96, 63,99, 63,91	„ 6,08, 6,39, 6,33	„ 4,03	„ 10,57.

Die Verbindung gab mit fuchsinschwefliger Säure und ammoniakalischer Silbernitratlösung die Aldehydreaktion. Durch Reduktion in wäßriger Lösung mittels Aluminiumamalgam wurde ein nichtkrystallinisches Produkt erhalten, welches noch eine Säure war, doch keine Aldehydeigenschaften mehr hatte. Diazomethan reagierte anscheinend mit Thebaizonsäure, lieferte aber nicht das erwartete Thebaizon.

Oxy-dihydro-thebaizonsäure (IV).

Chlorhydrat. Eine Lösung von 5,0 g Thebaizon in 12,5 ccm konz. HCl mit 12,5 ccm Wasser wurde im Wasserbad während 1 Stunde auf 95—98° erhitzt. Eine Probe gab dann nur eine geringe Trübung mit Sodalösung. Die

Digitized by Google

rote Flüssigkeit wurde zum Trocknen im Vakuumexsiccator über Kali abgedampft, und das braune Pulver in etwa 30 ccm heißem Methylalkohol gelöst. Das Chlorhydrat scheidet sich bald als ein schwach rosa gefärbtes krystallinisches Pulver aus, welches nach dem Umkrystallisieren aus ziemlich viel Methylalkohol ganz weiß wurde und bei 205 bis 210° unter Zersetzung und Rotfärbung schmolz. Es wurde im Hochvakuum bei 110° während 8—10 Stunden zu konstantem Gewicht getrocknet. Die getrocknete Substanz zeigte sich sehr hygroskopisch. Ausbeute 5,7 g.

3,816 mg Subst.: 7,60 mg CO_2, 2,00 mg H_2O. — 2,989 mg Subst.: 0,252 mg Cl. — 0,2123 g Subst.: 42,3 ccm 0,0119 n-$AgNO_3$ (Volhard). — 6,300 mg, 4,907 mg Subst.: 0,197 ccm N_2 (21°, 721 mm), 0,160 ccm N_2 (22,5°, 719 mm).

$C_{18}H_{21}O_6N.HCl.H_2O$.

Ber.	C 53,80	H 5,83	N 3,49	Cl 8,83
Gef.	„ 54,31	„ 5,86	„ 3,44, 3,56	„ 8,41, 8,39.

Die wäßrige Lösung des Chlorhydrats gibt weder mit fuchsinschwefliger Säure, noch mit ammoniakalischer Silbernitratlösung eine Aldehydreaktion. Dieselbe Verbindung, mit denselben Eigenschaften, wurde auch aus Thebaizonsäure durch Zugabe eines kleinen Überschusses n-Salzsäure nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuumexsiccator erhalten (Mischprobe). Die Behandlung der vermeintlichen *des*-Base vom Hofmannschen Abbau von Oxy-dihydrothebaizonsäure-jodmethylat (S. 38) mit verdünnter Salzsäure lieferte die gleiche Verbindung. Die Substanz läßt sich in wäßriger Lösung nicht katalytisch reduzieren.

Die freie Säure. 0,5 g Chlorhydrat wurde in der kleinsten Menge Methylalkohol heiß gelöst und mit 0,6 ccm einer Lösung von 0,5 g Natrium in 10 ccm Methylalkohol versetzt. Es schieden sich sofort 0,25 g farblose Krystalle aus. Diese wurden aus heißem Alkohol unter Zusatz von sehr wenig Wasser umkrystallisiert. Die Substanz erwies sich als vollkommen halogenfrei, und hinterließ auf Platin keinen Rückstand. Ihre wäßrige Lösung war nicht sauer gegen Lackmus und gab keine Färbung mit fuchsinschwefliger Säure. Sie wurde bei 215° braun und verkohlte

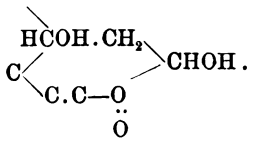
Digitized by Google

bei 230—240°, ohne zu schmelzen. Spielend löslich in Wasser, schwer in Alkohol.

4,006 mg, 4,560 mg Subst.: 9,06 mg, 10,28 mg CO_2, 2,27 mg, 2,55 mg H_2O, 0,008 mg, 0,010 mg Rückstand. — 3,869 mg Subst.: 0,139 ccm N_2 (17°, 721 mm).

$C_{18}H_{21}O_6N$	Ber.	C 62,25	H 6,05	N 4,04
	Gef.	„ 61,68, 61,52	„ 6,19, 6,26	„ 4,01.

Die Eigenschaften dieser Substanz — Fehlen der Säure- und Aldehydfunktion — deuten an, daß zwischen $-CO_2H$ und —CHO-Gruppe Bindung eingetreten ist, etwa nach dem Schema:



Durch Umsetzung des Chlorhydrates mit Thalliumhydroxyd wurde eine halogenfreie Verbindung erhalten, welche verschieden von der durch Natriummethylat bereiteten ist. Sie enthält 1 Mol Wasser mehr, über dessen Bindungsweise sich nur Vermutungen anstellen lassen.

4,0 g rohes krystallisiertes Chlorhydrat wurde in 10 ccm warmen Wassers gelöst und mit 64 ccm 0,146 n-Thalliumhydroxydlösung versetzt. Die Lösung war jetzt noch schwach sauer gegen Lackmus. Nach Filtrieren wurde die Flüssigkeit zum Trocknen im Vakuumexsiccator abgedampft und das erhaltene gelbe Pulver in warmem Methylalkohol gelöst. Die krystallisierte freie Säure schied sich rasch in einer Ausbeute von 3,2 g, etwa 90 Proc. der berechneten Menge aus. Sie wurde auf die Weise umkrystallisiert, daß man Wasser tropfenweise zu seiner siedenden methylalkoholischen Suspension gab, bis nur die Spuren Thalliumchlorids ungelöst blieben. Nach einigen Tagen kam die krystallisierte Säure in guter Ausbeute heraus. Sie ist in Methylalkohol und kaltem Wasser schwer löslich, in Äthylalkohol und heißem Wasser etwas löslicher, läßt sich aber nicht gut daraus umkrystallisieren. Sie schrumpft zusammen und wird schwarz bei 231—235°, ohne zu schmelzen.

Digitized by Google

Die wäßrige Lösung ist sauer gegen Lackmus und färbt sich sofort mit fuchsinschwefliger Säure.

Beim Trocknen, das bei 140° erfolgte, wurde anscheinend etwas Wasser abgespalten.

3,360 mg Subst.: 7,39 mg CO_2, 1,90 mg H_2O.

$C_{18}H_{23}O_7N$	Ber.	C 59,2	H 6,30
	Gef.	„ 59,98	„ 6,33.

Von der mit Thalliumhydroxyd erhaltenen, wasserreicheren Säure leitet sich ein anderes Chlorhydrat ab:

0,1 g Substanz wurde in 3 Tropfen n-Salzsäure gelöst. Beim Reiben mit einem Glasstab fiel das gut krystallisierte Salz aus. Die überschüssige Salzsäure wurde im Vakuum abgedampft und das Pulver aus Methylalkohol umkrystallisiert. Es wurde braun bei 220—235° und schwarz bei 260°, schmolz aber nicht. Die wäßrige Lösung gab keine Fuchsinreaktion.

3,164 mg Subst.: 6,49 mg CO_2, 1,66 mg H_2O. — 3,170 mg Subst.: 0,298 mg Cl.

$C_{18}H_{21}O_6N.HCl$	Ber.	C 56,30	H 5,87	Cl 9,26
	Gef.	„ 55,94	„ 5,87	„ 9,40.

Durch Zersetzung mit Thalliumhydroxyd wird die Ausgangssäure zurückgewonnen. Verhalten im Schmelzpunktsrohr wie beschrieben.

3,806 mg Subst.: 8,40 mg CO_2, 2,12 mg H_2O. Gef. C 60,19 H 6,23.

Die Schwierigkeiten, diese empfindlichen Substanzen für die Analyse zu trocknen, sind sehr groß, da sie hygroskopisch sind und gleichzeitig in der Hitze leicht gebundenes Wasser abgeben.

Dihydro-thebaizon (V).

2,0 g Thebaizon in 40 ccm Methylalkohol wurden mit 0,1 g Platinoxyd (nach Adams) unter Wasserstoff geschüttelt. In 4 Stunden nahm es 170 ccm Wasserstoff auf, worauf der Versuch unterbrochen wurde. Nach Entfernung des Methylalkohols im Vakuumexsiccator blieb ein öliges Produkt zurück, welches beim Reiben mit absolutem Äther pulverig wurde. Es war in Methylalkohol und in Wasser sehr löslich, in Äther, Essigester und Aceton unlöslich.

Digitized by Google

Seine wäßrige Lösung reagierte nicht sauer gegen Lackmus, beseitigte aber sofort die Farbe von schwach alkalischer Phenolphtaleinlösung. Die Verbindung gab mit fuchsinschwefliger Säure die Aldehydreaktion, mit Eisenchlorid eine braune Phenolreaktion. Eine Methoxylbestimmung mit dem Rohprodukt (Schmelzpunkt unscharf bei 140°) zeigte, daß die Estergruppe noch vorhanden war.

5,327 mg Subst.: 7,475 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{19}H_{23}O_5N$ Ber. $(OCH_3)_2$ 17,97 Gef. OCH_3 18,31.

Dihydro-thebaizon-jodmethylat.

Das rohe Hydrierungsprodukt wurde in wenig Methylalkohol mit einem Überschuß von Jodmethyl erhitzt und das Jodmethylat mit absolutem Äther sehr langsam ausgefällt. Es ließ sich aus einem Gemisch gleicher Teile Methylalkohol und Aceton umkrystallisieren. Schmelzpunkt unter Zersetzung 239—240°.

3,323 mg Subst.: 6,07 mg CO_2, 1,59 mg H_2O. — 3,841, 11,656 mg Subst.: 1,897, 5,81 mg AgJ.

$C_{19}H_{23}O_5N.CH_3J$	Ber.	C 49,3	H 5,34	J 26,08,
	Gef.	„ 49,82	„ 5,35	„ 27,31, 26,95.

Acetyl-dihydrothebaizon-jodmethylat.

0,4 g rohes Dihydrothebaizon in 0,5 ccm Pyridin gelöst, wurde mit 0,5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12 Stunden wurde das Pyridin im Vakuumexsiccator entfernt und der ölige Rückstand, in Wasser gelöst, mit Sodalösung und Äther ausgeschüttelt. Der ölige Rückstand vom abgedampften Äther bildete mit Jodmethyl ein Jodmethylat, welches aus Aceton-Methylalkohol umkrystallisiert wurde. Es wurde bei 240° braun, schmolz bei 250° unter Zersetzung.

3,861 mg Subst.: 7,14 mg CO_2, 1,78 mg H_2O.

$C_{21}H_{25}O_6N.CH_3J$	Ber.	C 49,91	H 5,29
	Gef.	„ 50,44	„ 5,15.

Desoxy-thebaizon (VII).

Thebaizon wurde in Mengen von je 3 g in je 150 ccm feuchten Äthers suspendiert und jeweils 5 g von amalgamiertem Aluminiumgrieß hinzugegeben. Das Gemisch reagierte im

Digitized by Google

Dunkeln während 48 Stunden unter zeitweisem Schütteln und Zugabe von feuchtem Äther. Dann wurde das entstandene Aluminiumhydroxyd abfiltriert und mit Äther gewaschen; das Filtrat wurde wieder zu dem Aluminiumrückstand gegeben. Nach weiteren 24 Stunden wurde wieder filtriert, und das ganze Aluminiumhydroxyd erschöpfend mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen wurden bis auf etwa 50 ccm abdestilliert, und daraus kamen 3,8 g (67 Proc. der theoretischen Menge) des Reduktionsproduktes in gelben Krystallen. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol waren dieselben rein und schmolzen bei 147° unter Rotfärbung. Sie wurden bei 100° im Vakuum zur Analyse getrocknet.

5,119 mg Subst.: 13,02 mg CO_2, 2,96 mg H_2O. — 3,623 mg Subst.: 9,28 mg CO_2, 2,16 mg H_2O. — 4,399 mg Subst.: 6,315 mg AgJ (Zeisel). — 5,398 mg Subst.: 0,201 ccm N_2 (18°, 722 mm).

$C_{19}H_{21}O_4N$.

Ber.	C 69,70	H 6,42	N 4,28	$(OCH_3)_2$ 18,96
Gef.	„ 69,39, 69,86	„ 6,47, 6,67	„ 4,15	„ 18,95.

Die Verbindung löst sich langsam in verdünnter Salzsäure und die Lösung wird in kurzer Zeit rot. Sie zeigt mit konz. Säuren keine Halochromie. Mit einem Gemisch von gleichen Mengen konz. HCl und Wasser übergossen, bildet sie ein farbloses krystallines Chlorhydrat. Desoxythebaizon löst sich erst beim Erhitzen und langsam in Natronlauge. Durch Kochen seiner alkoholischen Lösung mit Barytwasser wurde ein gelbes, wasserlösliches Pulver erhalten, welches nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Die Behandlung mit alkoholischem Kaliumhydroxyd lieferte ein ähnliches Produkt. Desoxy-thebaizon reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung nicht und gibt nicht die Farbreaktion der Aldehyde. Mit Jodmethyl bildet es unter den verschiedensten Bedingungen nur ein rotes Öl. Mit p-Nitrophenylhydrazin und auch mit Bromwasser reagiert es nicht.

Die Verbindung läßt sich auch aus Thebaizon durch Einwirkung von Zink und Salzsäure bereiten, obwohl in sehr geringer Ausbeute, zweifellos wegen des ungünstigen

Digitized by Google

Einflusses der Säure auf das Produkt. Worauf dieser zurückzuführen ist, kann nicht gesagt werden.

Dihydro-desoxy-thebaizonsäure.

Chlorhydrat. 3 g Desoxy-thebaizon in 50 ccm Methylalkohol gelöst, wurden mittels Wasserstoff und Platinoxyd reduziert, das ölige Produkt wurde in 20 ccm 2,3 n-Salzsäure gelöst und während $1^1/_2$ Stunden auf 100° erhitzt, worauf das Chlorhydrat aus der noch heißen Lösung auskrystallisierte. Ausbeute 2,7 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz es unter Zersetzung bei 236—237°.

3,529 mg Subst.: 7,99 mg CO_2, 2,04 mg H_2O. — 7,994 mg Subst.: 3,33 mg AgCl.

$C_{18}H_{21}O_4N.HCl$	Ber.	C 61,45	H 6,26	Cl 10,10
	Gef.	„ 61,75	„ 6,47	„ 10,30.

Freie Säure. 2,9 g des Chlorhydrates wurden in 30 ccm Wasser warm gelöst und mit 43,1 ccm 0,186 n-Thalliumhydroxydlösung versetzt. Die schwach saure Lösung wurde filtriert und im Vakuum trocken gedampft. Das Produkt krystallisierte aus Methylalkohol fast in der berechneten Ausbeute. Es ist leicht löslich in Wasser. Schmelzp. 163 bis 165° unter Zersetzung.

Nach dem Trocknen bei 110° im Vakuum zeigte es sich sehr hygroskopisch.

31,388 mg Subst.: 1,840 mg Verlust beim Trocknen. — 4,514 mg, 4,296 mg Subst.: 11,25 mg, 10,80 mg CO_2, 2,71 mg, 2,66 mg H_2O. — 5,316 mg Subst.: 0,228 ccm N_2 (22°, 718 mm). — 8,160 mg Subst.: 5,56 mg AgJ (Zeisel).

$C_{18}H_{21}O_4N$.

Ber.	C 68,58	H 6,70	N 4,45	OCH_3 9,8
Gef.	„ 67,97, 68,56	„ 6,70, 6,92	„ 4,68	„ 9,0.

H_2O ber. für 1 Mol 5,4, gef. 5,8.

Bei der Behandlung mit verdünnter Salzsäure bildet die Verbindung das ursprüngliche Chlorhydrat zurück.

Abbauversuche mit den Jodmethylaten.

α-Thebaizon-jodmethylat.

3,0 g Thebaizon wurden in 10 ccm heißen Methylalkohols gelöst und mit 3 ccm Jodmethyl versetzt. Nach

Digitized by Google

kurzem Erwärmen wurde das Ganze krystallinisch. Aus der Mutterlauge konnte noch Jodmethylat erhalten werden, indem man langsam absoluten Äther zufügte. Es ließ sich am besten aus Methylalkohol mit wenig Wasser umkrystallisieren. Das Salz wird bei 220—230° braun und schwärzt sich bei 250—255°, ohne zu schmelzen. Ausbeute 3,7 g. Das Jodmethylat gibt keine Aldehydreaktion mit dem Farbreagens und ist in Methylalkohol schwer, in Wasser ziemlich schwer löslich.

5,263 mg Subst.: 9,470 mg CO_2, 2,40 mg H_2O. — 4,615 mg Subst.: 1,215 mg J.

$C_{20}H_{21}O_5NJ$	Ber.	C 49,5	H 4,95	J 26,18
	Gef.	„ 49,07	„ 5,10	„ 26,33.

des-n-Methyl-thebaizonsäure-jodmethylat.

3,6 g Thebaizon-jodmethylat wurden in 35 ccm Wasser heiß gelöst, die Lösung etwas abgekühlt und mit 49,0 ccm 0,146 n-Thalliumhydroxydlösung versetzt. Nach dem Filtrieren wurde die Flüssigkeit zum Trocknen im Vakuumexsiccator abgedampft. Dasselbe glasartige Produkt, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde auch erhalten, wenn die Lösung vor dem Abdampfen während 10 Minuten gekocht war. Die feingepulverte Substanz wurde in einem Glasrohr mit 3 g Jodmethyl eingeschmolzen und im kochenden Wasserbad 90 Minuten lang erhitzt. Die braune Masse erstarrte beim Reiben mit wenig Methylalkohol zu einem weißen Krystallbrei. Ausbeute 1,2 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol unter Zugabe von sehr wenig Wasser erfolgte Bräunung bei 248° und Zersetzung zu einer schwarzen Masse bei 250—255°.

3,909 mg Subst.: 7,08 mg CO_2, 1,77 mg H_2O. — 13,127 mg Subst.: 6,30 mg AgJ. — 6,179 mg Subst.: 5,80 mg AgJ (nach Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{24}O_5NJ$	Ber.	C 49,5	H 4,95	J 26,18	$(OCH_3)_2$ 12,78
	Gef.	„ 49,40	„ 5,07	„ 25,94	„ 12,40.

des-n-Methyl-thebaizonsäure-chlorhydrat (VIII).

1,0 g der amorphen *des*-n-Methyl-thebaizonsäure wurde mit 3 ccm 2 n-Salzsäure in kochendem Wasser während

Digitized by Google

30 Minuten erhitzt. Von der noch heiß Krystalle ausscheidenden Lösung wurde 0,6 g Chlorhydrat erhalten, welches bei 260° braun wurde und bei 270° schwarz zusammenschrumpfte. Das Salz war in Methylalkohol und Aceton fast unlöslich und wurde aus Wasser umkrystallisiert.

3,641 mg Subst.: 8,01 mg CO_2, 1,85 mg H_2O. — 8,319 mg Subst.: 3,27 mg AgCl.

$C_{19}H_{21}O_5N.HCl$	Ber.	C 60,08	H 5,79	Cl 9,34
	Gef.	„ 60,00	„ 5,69	„ 9,72.

Oxy-dihydro-thebaizonsäure-jodmethylat.

1,0 g Oxy-dihydro-thebaizonsäure wurde mit 2 g Jodmethyl eingeschmolzen und in kochendem Wasser während 2 Stunden erhitzt. Nach dem Abgießen von überschüssigem Jodmethyl wurde die Masse in wenig heißem Methylalkohol gelöst, wonach die Lösung bald erstarrte. Ausbeute 1,0 g weißer Krystalle, welche im Tageslicht schnell gelb werden Sie wurden mehrmals aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert, um sie von Spuren TlJ zu befreien, und bei 110° im Vakuum 6 Stunden lang zur Analyse getrocknet. Die getrocknete Substanz war sehr hygroskopisch. Schmelzpunkt 163° (u. Zers.).

4,188 mg Subst.: 7,20 mg CO_2, 1,97 mg H_2O. — 26,865 mg Subst.: 12,95 mg AgJ.

$C_{18}H_{21}O_5N.CH_3J$	Ber.	C 46,63	H 4,90	J 25,95
	Gef.	„ 46,89	„ 5,26	„ 26,06.

Dieses Jodmethylat erleidet nicht den Hofmannschen Abbau bei Behandlung mit Alkali, sondern spaltet Methylalkohol ab, unter Bildung einer nichtkrystallisierten Substanz, welche mit Methyljodid das ursprüngliche Jodmethylat wieder liefert und mit HCl das Chlorhydrat der Oxy-dihydro-thebaizonsäure (S. 31) bildet.

Eine Lösung von 1,0 g Jodmethylat in 10 ccm warmem Wasser wurde mit 11,8 ccm 0,186 n-Thalliumhydroxydlösung versetzt und das Filtrat während 5 Minuten gekocht. Nach dem Abdampfen im Vakuumexsiccator wurde ein gelbes Pulver erhalten, welches nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Seine wäßrige Lösung ließ

Digitized by Google

sich nicht katalytisch hydrieren. Im Einschmelzrohr mit Jodmethyl bildete es 0,7 g des Jodmethylates vom Schmelzpunkt 160—163° (u. Zers.).

4,130 mg Subst.: 7,04 mg CO_2, 1,89 mg H_2O. — 11,739 mg Subst.: 5,34 mg AgJ.

$C_{18}H_{21}O_3N.CH_3J$	Ber.	C 46,63	H 4,90	J 25,95
	Gef.	„ 46,49	„ 5,12	„ 24,60.

Chlorhydrat. 0,2 g des obigen amorphen Produkts wurde während 15 Minuten mit 1,0 ccm n-Salzsäure auf 100° erhitzt und dann im Vakuum abgedampft. Aus Methylalkohol umkrystallisiert lieferte es 0,2 g weißer Krystalle, welche bei 203—205° unter Zersetzung und Rotfärbung schmolzen. Sie wurden bei 110° im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3,001 mg Subst.: 5,99 mg CO_2, 1,58 mg H_2O.

$C_{18}H_{21}O_3N.HCl.H_2O$	Ber.	C 53,80	H 5,83
	Gef.	„ 54,44	„ 5,89.

Dihydro-desoxy-thebaizon-jodmethylat.

0,5 g Desoxy-thebaizon in 20 ccm Methylalkohol gelöst, wurde mit 0,05 g Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. In 1 Stunde nahm es die berechnete Menge Wasserstoff auf. Das Produkt stellte sich als ein gelbes Öl dar, welches wasserunlöslich war, weder Phenol- noch Aldehydreaktion gab, und in Natronlauge, sogar beim Erhitzen, unlöslich blieb. Das Öl wurde mit 1 ccm Methylalkohol verdünnt, mit einem Überschuß Jodmethyl versetzt und einige Minuten gekocht, worauf es bald erstarrte. Ausbeute 0,67 g weißer Krystalle, welche aus einem Gemisch von 4 Teilen Aceton mit einem Teil Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Schmelzp. 175—177°. Aus Wasser umkrystallisiert, zeigten sie den Schmelzp. 148—152°, welcher wieder auf 177° erhöht wurde durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton–Methylalkohol. Die weißen Krystalle wurden schon im Dunkeln grell gelb.

I. Substanz aus Aceton–Methylalkohol.

5,510, 3,442 mg Subst.: 10,60, 6,28 mg CO_2, 2,90, 1,82 mg H_2O. — 4,223 mg Subst.: 0,116 ccm N_2 (21°, 716 mm). — 5,850 mg Subst.: 4,925 mg AgJ (Zeisel).

Digitized by Google

II. Substanz aus Wasser gereinigt, bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

4,639 mg Subst.: 8,48 mg CO_2, 2,43 mg H_2O. — 4,098, 15,254 mg Subst.: 1,915, 7,02 mg AgJ.

$C_{20}H_{26}O_4NJ.H_2O$.

Ber. C 49,1 H 5,73
Gef. I „ 49,80, 49,76 II 49,86 I „ 5,89, 5,92 II 5,86
Ber. N 2,86 J 25,97 $(OCH_3)_2$ 12,67
Gef. „ 2,97 I „ 25,30 II 24,88 „ 11,12.

Das gebundene Krystallwasser haftet außerordentlich fest. Die zu hohen C-Werte deuten auf einen geringen Verlust daran beim Trocknen hin. Beim Schmelzen wurde eine Gewichtsabnahme festgestellt, die etwas höher war als einem Mol H_2O entspricht.

des-N-Methyl-dihydro-desoxy-thebaizonsäure (IX).

4,5 g Dihydro-desoxy-thebaizon-jodmethylat in 10 ccm kaltem Wasser suspendiert, wurden mit 65 ccm 0,146 n-Thalliumhydroxydlösung versetzt, das Thalliumjodid wurde abfiltriert und die Lösung während 5 Minuten gekocht. Nach dem Abdampfen im Vakuumexsiccator wurde ein schwachbasisches, wasserlösliches Pulver erhalten. Es wurde in kochendem Aceton suspendiert und mit Methylalkohol, der tropfenweise hinzugefügt wurde, in Lösung gebracht. Nach einigen Tagen erstarrte das Gemisch zu weißen, filzartigen Krystallen. Sie wurden bei 193—195° braun und schmolzen bei 195—197° unter Zersetzung.

Die Substanz wurde bei 95° während $3^1/_2$ Stunden zum konstanten Gewicht getrocknet. Die Analyse deutet auf einen Gehalt von 2 Mol fest haftenden Krystallwassers.

3,463 mg 3,242 mg Subst.: 7,94, 7,09 mg CO_2, 2,36, 2,16 mg H_2O

$C_{19}H_{23}O_4N.2H_2O$ Ber. C 62,47 H 7,4
Gef. „ 62,53 „ 7,63.

Jodmethylat. 2,2 g der rohen Substanz wurden mit überschüssigem Jodmethyl im Einschmelzrohr auf 100° während 1 Stunde erhitzt. Beim Reiben mit Methylalkohol wurde die harzige Masse krystallinisch. Weiße Blätter aus Wasser vom Schmelzp. 156—158°. Die Ausbeute betrug 2,8 g. Es wurde bei 105° im Vakuum getrocknet.

Digitized by Google

4,002, 4,625 mg Subst.: 7,20, 8,41 mg CO_2, 2,01, 2,37 mg H_2O. — 11,426, 7,333 mg Subst.: 5,74, 3,67 mg AgJ.

$C_{20}H_{26}O_4NJ.H_2O$.

Ber.	C 49,06	H 5,72,	J 25,98
Gef.	„ 49,06 49,59	„ 5,62, 5,73	„ 27,16, 27,06.

Die Verbindung lieferte bei der Behandlung mit Thalliumhydroxyd und beim Erhitzen ausschließlich *des-N-Methyl-dihydro-desoxy-thebaizonsäure* zurück, eine Reaktion, die dem versuchten Abbau von Oxy-dihydro-thebaizonsäure-jodmethylat analog ist.

Dihydro-desoxy-thebaizonsäure und Methyljodid.

1,0 g der Säure, mit 1,8 g Methyljodid eingeschmolzen, wurden während $1^1/_2$ Stunden auf 100° erhitzt. Mit Methylalkohol angerieben, lieferte die Masse nur 0,5 g gelber Krystalle. Sie wurden aus Wasser umkrystallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Sie schrumpften bei 200° zusammen, wurden bei 215° gelb und schmolzen unter Gasentwicklung bei 217—218°.

3,806 mg Subst.: 7,83 mg CO_2, 2,00 mg H_2O. — 7,200 mg Subst.: 0,260 ccm N_2 (23°, 718 mm). — 10,453, 15,762 mg Subst.: 3,17, 4,69 mg AgJ.

$C_{37}H_{45}O_8N_2J.H_2O$	Ber.	C 56,2	H 5,95	N 3,55	J 16,1
	Gef.	„ 55,82	„ 5,76	„ 3,93	„ 16,4, 16,1.

Auf Grund der Analyse der sicherlich einheitlichen Substanz ist nicht das einfache Jodmethylat entstanden, die Verbindung hat die Zusammensetzung Jodmethylat + Dihydro-desoxy-thebaizonsäure. Man könnte sich vorstellen, daß das Jodmethylat mit seiner Säuregruppe das andere Molekül zum Salz bindet. Für eine solche lockere Bindung spricht die Überführung der aus der Substanz zurückgewonnenen Base in das einfache Jodmethylat. Da diese Base, deren Chlorhydrat bei 235° unter Zersetzung schmolz, wie dasjenige von Dihydro-desoxy-thebaizonsäure, mit dieser Substanz identisch zu sein scheint, können wir nicht erklären, warum der nachstehende Versuch das gewünschte einfache Jodmethylat geliefert hat.

1,0 g des dimolekularen Jodmethylats wurde in 20 ccm heißem Wasser gelöst, und die heiße Lösung mit 12,7 ccm 0,186 n-Thalliumhydroxydlösung versetzt. Nach Filtrieren und 5 Minuten langem Kochen wurde sie zum Trocknen im Vakuumexsiccator eingedampft.

Digitized by Google

0,57 g des amorphen Produkts lieferte nach dem Erhitzen im Einschmelzrohr mit Jodmethyl 0,5 g gelbes Jodmethylat. Aus Wasser umkrystallisiert, schmolz es bei 167—168° unter Zersetzung.

Es wurde bei 105° im Vakuum getrocknet und erwies sich als hygroskopisch.

3,117 mg Subst.: 5,67 mg CO_2, 1,44 mg H_2O. — 8,762, 9,509 mg Subst.: 4,14, 4,71 mg AgJ.

$C_{18}H_{21}O_4N.CH_3J$	Ber.	C 49,88	H 5,25	J 27,79
	Gef.	„ 49,61	„ 5,17	„ 25,54, 26,78.

β-Thebaizon.

4,0 g Thebaizon wurden in einem Reagenzglas, durch das ein langsamer Kohlensäurestrom geleitet wurde, in ein Ölbad von 200° eingetaucht und bei dieser Temperatur, unter heftigem Schütteln, nach dem vollständigen Schmelzen $2^1/_2$ Minuten lang gehalten. Während des Erhitzens wurde die Flüssigkeit langsam dunkel und entwickelte eine kleine Menge Gas. Nach dem Abkühlen unter CO_2 wurde der Rohrinhalt gepulvert (starker Amingeruch) und in einem Soxhlet-Apparat mit Äther so lange extrahiert, bis das zurückfließende Lösungsmittel nicht mehr gelb war. Der Äther wurde zu einem kleinen Volumen eingeengt, und es schieden sich 2,55 g gelber Krystalle aus. Die Substanz wurde aus Methylalkohol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 151° umkrystallisiert, verlor aber die gelbe Farbe nicht.

3,298 mg Subst.: 8,05 mg CO_2, 1,90 mg H_2O. — 6,415 mg Subst.: 8,76 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — 4,182 mg Subst.: 0,159 ccm N_2 (21°, 723 mm).

$C_{19}H_{21}O_5N$	Ber.	C 66,47	H 6,12	N 4,08	$(OCH_3)_2$ 18,08
	Gef.	„ 66,57	„ 6,44	„ 4,20	„ 18,04.

β-Thebaizon zeigt, als neutrales Chlorhydrat gelöst, die Aldehydreaktion mit fuchsinschwefliger Säure. Mit Eisenchlorid gibt es keine Phenolreaktion und ist schwer löslich in kochender 2 n-Natronlauge. Die Estergruppe ist also weit schwieriger verseifbar als im α-Thebaizon.

β-Thebaizon lieferte unter keinen Bedingungen ein krystallinisches Jodmethylat. Mit konz. H_2SO_4 gibt die

Digitized by Google

Base eine starke braunrote Halochromie, welche beim Verdünnen verschwindet.

Reduktion mittels Aluminiumamalgam.

1,0 g β-Thebaizon in 40 ccm feuchtem Äther wurde mit 2 g amalgamiertem Aluminiumgrieß 48 Stunden reduziert, unter zeitweiser Zugabe von feuchtem Äther, gemäß der S. 35 gegebenen Beschreibung. Ausbeute 0,45 g gelber Krystalle, welche roh bei 141—143° schmolzen und mit dem Ausgangsmaterial eine Depression von 30° gaben. Aus Methylalkohol umkrystallisiert, zeigten sie unter Rotfärbung den Schmelzp. 145°. In ihren Eigenschaften war die Verbindung *identisch* mit *Desoxy-thebaizon*, und zeigte mit diesem keine Depression des Schmelzpunkts. Die ganze Ausbeute wurde mit Platinoxyd-Katalysator und Wasserstoff reduziert, worauf die gelbe Farbe verschwand, und ein farbloses Öl erhalten wurde. Dieses bildete mit Methyljodid ein Jodmethylat vom Schmelzp. 175—177°, welches keine Depression mit Dihydro-desoxy-thebaizon-jodmethylat gab. Aus Wasser umkrystallisiert zeigte es den Schmelzp. 148—152°, und dieses Derivat gab auch keine Depression in der Mischprobe mit der gleichschmelzenden, vom Desoxy-thebaizon abgeleiteten Substanz.

Katalytische Reduktion von β-Thebaizon.

Die Base nahm in methyalkoholischer Lösung mit Platinoxyd in einer Stunde 1 Mol Wasserstoff auf. Das dadurch erhaltene Öl ließ sich nicht krystallinisch erhalten, bildete auch kein krystallinisches Jodmethylat. In der Lösung als Chlorhydrat zeigte es keine Phenolreaktion, dagegen eine starke Färbung mit fuchsinschwefliger Säure.

Oxy-dihydro-β-thebaizonsäure-chlorhydrat.

1,0 g β-Thebaizon wurde in 2 ccm 2 n-HCl gelöst und $1^1/_2$ Stunden im Wasserbad auf 100° erhitzt. Eine Probe von der rosafarbenen Lösung gab mit Soda keinen Niederschlag. Nach dem Abdampfen der überschüssigen Salzsäure im Vakuumexsiccator blieb ein braunes Pulver, welches mit Methylalkohol sofort krystallinisch wurde. Ausbeute 1,0 g.

Digitized by Google

Es wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert. Bei 250° wurde es braun, bei 260° schwarz, ohne zu schmelzen.

Es wurde bei 120° zum konstanten Gewicht getrocknet.

15,988 mg Subst.: 1,689 mg Verlust beim Trocknen, = 10,5 Proc. — 3,651 mg Subst.: 7,26 mg CO_2, 2,08 mg H_2O. — 6,954 mg Subst.: 2,50 mg AgCl.

$C_{18}H_{21}O_6N.HCl.H_2O$	Ber.	C 53,80	H 5,98	Cl 8,83
	Gef.	„ 54,23	„ 6,38	„ 8,89.

Oxy-dihydro-β-thebaizonsäure.

1,0 g des Chlorhydrates in 10 ccm warmem Wasser gelöst, wurden mit 17,0 ccm 0,146 n-Thalliumhydroxydlösung behandelt, und die gelbe schwach-basische Lösung im Vakuumexsiccator eingedampft. Das so erhaltene Pulver löste sich leicht in Methylalkohol, woraus die Säure sofort auskrystallisierte. Sie ließ sich aus Methylalkohol–Wasser umkrystallisieren, ist in Wasser leicht, in CH_3OH schwer löslich. Bei 200—205° Braunfärbung, bei etwa 230° schmilzt die Säure unter Schwärzung.

3,431 mg Subst.: 7,44 mg CO_2, 1,91 mg H_2O.

$C_{18}H_{21}O_6N.H_2O$	Ber.	C 59,17	H 6,30
	Gef.	„ 59,14	„ 6,23.

β-Thebaizon-estersäure.

2 g β-Thebaizon wurden in 4 ccm Eisessig gelöst und mit 1,0 ccm 30-proc. Perhydrol versetzt. Nach 48stündigem Stehen wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene gelbe Pulver wurde in ziemlich viel Äther suspendiert und mit Methylalkohol in Lösung gebracht. Nach einigen Tagen schieden sich große, schwach gelbe Krystalle aus der Lösung. Ausbeute 0,45 g. Die Verbindung ließ sich aus viel Methylalkohol am Rückflußkühler umkrystallisieren, und kam dann in Gestalt fast farbloser Würfel heraus, welche an der Luft schnell verwitterten. Bei 200° Braun-, bei 220° Schwarzfärbung ohne Verflüssigung. Die Substanz ist wasserlöslich, stark sauer, und gibt keine Aldehydreaktion.

3,913 mg Subst.: 9,13 mg CO_2, 2,04 mg H_2O. — 7,423 mg Subst.: 9,57 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Digitized by Google

$C_{19}H_{21}O_6N$	Ber.	C 63,50	H 5,85	$(OCH_3)_2$	17,27
	Gef.	„ 63,63	„ 5,83	„	17,04.

II. Iso-dihydro-thebaizon.

10 g Dihydro-thebain (Schmelzp. 162°) wurden mit 30 ccm 1,1 n-Salzsäure und 50 ccm Wasser übergossen und weiter wurde HCl tropfenweise zugegeben, bis alles Dihydrothebain in Lösung war, die Lösung jedoch nur schwach sauer reagierte. Sie wurde bis auf 160 ccm verdünnt und 3 Stunden mit einem Strom von 110 ccm pro Minute ozonisiert. Der Endpunkt der Reaktion wurde durch Verseifung mit Natronlauge bestimmt, genau wie bei der Thebaizon-Herstellung. Das Produkt wurde auf gleiche Weise mit einem kleinen Überschuß Sodalösung ausgefällt unter heftigem Schütteln mit $1^1/_2$ Liter Äther. Der Äther wurde kurze Zeit über Pottasche getrocknet und bis etwa 100 ccm abdestilliert. Es schied sich zuerst etwas *Iso-dihydro-thebaizonsäure* aus. Bei längerem Stehen bildeten sich an den Wänden große federartige Krystalle von *Iso-dihydro-thebaizon*; Schmelzpunkt 103—105°. Bei vollständigem Abdampfen des Äthers entstand ein viscöses Öl, woraus die erwähnte Säure gewonnen werden konnte. Iso-dihydro-thebaizon ist sehr empfindlich gegen Hydrolyse, und wird schon bei der Darstellung zum größten Teil in die Säure übergeführt. Es ließ sich aus diesem Grunde nicht umkrystallisieren. Es ist zunächst in Wasser unlöslich, geht aber beim Stehen oder nach kurzem Kochen in Lösung. Aus dieser Lösung erhält man nur die Säure vom Schmelzp. 245°, identisch mit der aus dem Öl erhaltenen Säure. Das krystallisierte Iso-dihydro-thebaizon sowie das erwähnte Öl reagieren basisch gegen Lackmus, und beide geben sofort die Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure. Zur Analyse dienten die Krystalle vom Schmelzp. 103—105°, ohne weitere Reinigung.

2,950 mg Subst.: 7,23 mg CO_2, 1,75 mg H_2O. — 8,936 mg Subst.: 12,02 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{19}H_{23}O_5N$	Ber.	C 66,06	H 6,66	$(OCH_3)_2$	17,97
	Gef.	„ 66,84	„ 6,64	„	17,77.

Jodmethylat. Rohes Iso-dihydro-thebaizon, in etwas

Digitized by Google

Methylalkohol gelöst, wurde mit Jodmethyl behandelt und auf 40° erwärmt. Beim vorsichtigen Verdünnen mit absolutem Äther, schied sich ein krystallinischer Niederschlag vom Schmelzp. 147—148° (u. Zers.) aus. Er ließ sich nicht unverändert umkrystallisieren, wurde daher nur durch Waschen mit etwas Aceton zur Analyse gereinigt.

3,168 mg Subst.: 5,59 mg CO_2, 1,61 mg H_2O.

$C_{20}H_{26}O_5NJ + CH_3OH$	Ber.	C 48,54	H 5,82
	Gef.	„ 48,12	„ 5,69.

Iso-dihydro-thebaizonsäure (X).

Die Säure wird immer als Hauptprodukt der Ozonisation erhalten, wobei sie entweder direkt aus dem Äther auskrystallisiert, oder durch Kochen des Öls mit Wasser gewonnen wird. In diesem Falle wurde das ölige Produkt mit 10 ccm Wasser 5—10 Minuten gekocht, wobei es vollständig in Lösung ging. Die gelbe Lösung wurde dann im Vakuumexsiccator eingedampft und das feste Produkt aus Methylalkohol umkrystallisiert. Aus 10 g Dihydrothebain wurden 3—3,5 g reiner Säure vom Schmelzp. 248—249° (Zersetz.) erhalten. Sie wurde bei 110° 4 Tage zum konstanten Gewicht getrocknet.

4,154 mg Subst.: 9,88 mg CO_2, 2,36 mg H_2O. — 6,270 mg Subst.: 4,56 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — 5,779 mg Subst.: 0,243 ccm N_2 (22°, 716 mm).

$C_{18}H_{21}O_5N$	Ber.	C 65,22	H 6,34	N 4,23	$(OCH_3)_1$ 9,36
	Gef.	„ 64,87	„ 6,36	„ 4,58	„ 9,61.

Chlorhydrat. 0,5 g Iso-dihydro-thebaizonsäure wurde mit 1 ccm 2 n-HCl eine Stunde lang auf 100° erhitzt, worauf sich farblose Krystalle aus der heißen Lösung ausschieden. Ausbeute fast quantitativ. Das Salz wurde mehrmals aus 2 n-HCl umkrystallisiert. Bei 100° wird es feucht, bei 130° schrumpft es zusammen, ohne wirklich flüssig zu werden. Es wurde 10 Stunden lang bei 80° getrocknet (hygroskopisch).

18,736 mg Subst.: 1,910 mg Verlust beim Trocknen = 10,2 Proc. — 3,688, 2,578 mg Subst.: 7,75, 5,41 mg CO_2, 2,01, 1,40 mg H_2O. — 6,375 mg Subst.: 2,44 mg AgCl.

$C_{18}H_{22}O_5NCl$	Ber.	C 58,77	H 5,98	Cl 9,68
	Gef.	„ 57,31, 57,23	„ 6,40, 6,08	„ 9,47.

Digitized by Google

Jodmethylat. 0,2 g reiner Iso-dihydro-thebaizonsäure wurde mit überschüssigem Jodmethyl im Einschmelzrohr erhitzt und das Jodmethylat aus seiner methylalkoholischen Lösung mit absolutem Äther sehr langsam ausgefällt. Es ließ sich aus Methylalkohol umkrystallisieren und schmolz dann bei 179—180° (Zersetz.).

3,372 mg Subst.: 5,99 mg CO_2, 1,59 mg H_2O. — 8,963 mg Subst.: 4,12 mg AgJ.

$C_{19}H_{24}O_5NJ$	Ber.	C 48,18	H 5,07	J 26,85
	Gef.	„ 48,45	„ 5,28	„ 24,85.

Tetrahydro-iso-thebaizonsäure. (XI).

0,5 g der reinen Iso-dihydro-säure, in 5 ccm Wasser gelöst, wurden unter Wasserstoff mit Platinoxyd geschüttelt. In 2 Stunden war 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde durch Schütteln mit Kaolin von Platin befreit und langsam an der Luft eingeengt, worauf sich farblose Krystalle ausschieden. Die Ausbeute betrug 0,4 g. Die Substanz war in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leicht löslich, ließ sich jedoch am besten aus einem Gemisch von Methylalkohol mit wenig Wasser umkrystallisieren. Sie schrumpfte bei 220—225°, schmolz unter Braunfärbung bei 230—235°. Sie gab keine Fuchsinreaktion und schwache $FeCl_3$-Reaktion.

9,371 mg Subst. verloren bei 110° in 10 St., 0,971 mg = 10,3 Proc. — 3,320, 3,613 mg Subst.: 7,91, 8,58 mg CO_2, 2,19, 2,30 mg H_2O.

$C_{16}H_{23}O_5N$	Ber.	C 64,85	H 6,90	
	Gef.	„ 64,98, 64,77	„ 7,38, 7,12.	

III. Chloro-codizon (XII).

Die Ozonisierung von Codein unter den verschiedensten Bedingungen lieferte neben unverändertem Codein nur harzige oder ölige Produkte, welche auch keine krystallisierten Derivate erhalten ließen. Dieser Mißstand, welcher zweifellos auf die Anwesenheit der Hydroxylgruppe zurückzuführen ist, ließ sich durch Anwendung von Chlorocodid vermeiden.

6,5 g Chlorocodid wurden in 25 ccm Wasser suspendiert und mit 14 ccm 1,1 n-HCl versetzt, wodurch der größte

Digitized by Google

Teil in Lösung ging. Der Rest wurde mit HCl sorgfältig gerade bis zu neutraler Lösung gebracht und diese bis auf 90 ccm verdünnt. Es wurde nun 2 Stunden 50 Minuten lang unter Eiskühlung ozonisiert mit einer Sauerstoffstromgeschwindigkeit von 125 ccm pro Minute bei einer Schichthöhe von ungefähr 10—12 cm. Auf den Endpunkt wurde wie bei Thebaizon geprüft, bis nämlich der mit Natronlauge erhaltene Niederschlag beim Kochen in Lösung ging.[1]) Die ozonisierte Lösung wurde jetzt mit einem kleinen Überschuß gesättigter Sodalösung versetzt und zweimal mit 500 ccm Äther ausgeschüttelt. Der mit $CaCl_2$ getrocknete Äther wurde bis auf etwa 50 ccm abdestilliert, nach einigen Stunden Stehen erstarrte die Lösung zu einem Krystallbrei. Ausbeute 4,7 g schwachgelber Krystalle. Sie wurden in 200 ccm siedenden Ligroins (70°) gelöst. Nach zwei Tagen wurden aus der Lösung 3,68 g farbloser Krystalle vom Schmelzp. 97° bis 100° erhalten. Die analysenreine Verbindung schmolz bei 104°.

3,483, 4,240 mg Subst.: 7,99, 9,65 mg CO_2, 1,74, 2,20 mg H_2O. — 6,205 mg Subst.: 3,80 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — 6,042 mg Subst.: 2,56 mg AgCl. — 5,382 mg Subst.: 0,187 ccm N_2 (22°, 715 mm).

	$C_{18}H_{20}O_4NCl$				
Ber.	C 61,80	H 5,72	N 4,00	Cl 10,15	OCH_3 8,87.
Gef.	„ 62,56, 62,07	„ 5,59, 5,81	„ 3,80	„ 10,48	„ 8,09.

Die Base ist in kaltem Wasser unlöslich, in kochendem Wasser schmilzt sie erst und geht dann langsam in Lösung. Das Chlor wird dabei abgespalten und ist dann als Ion in der Lösung nachweisbar. Die eingedampfte Lösung liefert ein amorphes Chlorhydrat, woraus keine krystallisierte Base gewonnen werden konnte. Chloro-codizon löst sich sehr langsam in kalter 4 n-Natronlauge, sofort in heißer. Mit fuchsinschwefliger Säure gibt es sofort die Aldehydreaktion, mit ammoniakalischer Silbernitratlösung reagiert es etwas langsamer. Mit Eisenchlorid gibt es keine Farbe. Das Chloro-codizon-jodmethylat wurde nur als Öl erhalten.

[1]) Auf Grund welcher Reaktion hierbei eine alkali- bzw. wasserlösliche Substanz entsteht, wurde nicht untersucht.

Digitized by Google

Chlorhydrat. Zu 0,5 g Chloro-codizon gab man $^n/_{10}$-HCl, bis eine schwachsaure Lösung erreicht war, welche dann im Vakuum zum Trocknen eingedampft wurde. Das Produkt bestand aus Klumpen feiner Nadeln, welche aus Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Ausbeute 0,41 g. Die Verbindung schmolz unter Gasentwicklung bei 212°. Sie gab mit Sodalösung einen Niederschlag von Chloro-codizon.

6,282 mg Subst.: 4,69 mg AgCl.

$C_{18}H_{20}O_4NCl.HCl$ Ber. Cl 18,40 Gef. Cl 18,48.

Desoxy-codizon.

Aus der Reduktion von Chloro-codizon mit Aluminium-amalgam konnte kein krystallisiertes Produkt erhalten werden. Dagegen verlief die Reduktion mit Zink und Eisessig glatt, unter Bildung von einem Chlorhydrat, das dann nur ionogenes Chlor enthielt.

0,7 g Chloro-codizon wurden in 3 ccm Methylalkohol gelöst und mit einer Messerspitze Zinkstaub und ein paar Tropfen Eisessig versetzt. Eine heftige Reaktion fand statt unter Wärmeentwicklung. Zinkstaub und Eisessig wurden zugegeben, bis ein Überschuß von beiden anwesend war, und das Gemisch wurde dann einige Minuten im Wasserbad erhitzt. Es wurde filtriert und vom Zink mittels Schwefelwasserstoff befreit. Nach kurzem Kochen wurde Zinksulfid abfiltriert und die Flüssigkeit im Vakuum-exsiccator eingedampft. Die teils krystallisierte Masse lieferte beim Reiben mit Methylalkohol 0,4 g weißer Krystalle. Sie wurden aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt unter Zersetzung und Gelbfärbung 223—224°.

3,763 mg Subst.: 8,45 mg CO_2, 2,08 mg H_2O. — 5,684 mg Subst.: 2,31 mg AgCl.

$C_{18}H_{21}O_4N.HCl$ Ber. C 61,40 H 6,26 Cl 10,08
Gef. „ 61,24 „ 6,19 „ 10,06.

Freie Base. Man löste 0,4 g von dem Chlorhydrat in etwa 2 ccm heißem Wasser (70°) und ließ eine mit der gleichen Menge Wasser verdünnte gesättigte Sodalösung langsam zutropfen. Die freie Base fiel sofort krystallinisch aus. Ausbeute 0,32 g. Nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz sie bei 161°. Die Verbindung war halogen-

Digitized by Google

frei und gab keine Aldehydreaktion. Sie löste sich in warmem Wasser und krystallisierte beim Abkühlen heraus.

3,533 mg Subst.: 8,80 mg CO_2, 1,86 mg H_2O.

$C_{18}H_{21}O_4N$	Ber.	C 68,55	H 6,66
	Gef.	„ 67,93	„ 7,01.

Anhydro-codizon (XIII?).

Man löste 0,4 g Chloro-codizon in 1 ccm Methylalkohol und gab 20 Tropfen 1,75 n-methylalkoholisches Kali zu. Die Lösung wurde hellbraun und erwärmte sich. Nach 15 Minuten hatte sich etwas Kaliumchlorid ausgeschieden. Man gab noch 10 Tropfen Kali dazu und ließ die Lösung über Nacht stehen. Beim Verdünnen mit Wasser, Extrahieren mit Äther und Abdampfen desselben erhielt man ein gelbliches Öl, welches dann mehrmals mit heißem Ligroin extrahiert wurde. Beim langsamen Abdampfen des Ligroins schieden sich gelbe Krystalle (Tafeln) vom Schmelzp. 140 bis 142° aus und bei weiterem Abdampfen gelbe Nadeln vom Schmelzp. 110°, welche aus Ligroin umkrystallisiert wurden. Es war nicht möglich, diesen Versuch zu wiederholen, die Menge an der höher schmelzenden Verbindung reichte nicht zur Analyse.

4,623 mg Subst.: 11,72 mg CO_2, 2,61 mg H_2O.

$C_{18}H_{19}O_4N$	Ber.	C 69,00	H 6,07
	Gef.	„ 69,14	„ 6,32.

Die beiden Verbindungen $C_{15}H_{12}O_4$ (XVI u. XVII?).

Bei einem zweiten Versuch, Anhydro-codizon zu erhalten, ließ man Chloro-codizon, wie beschrieben, mit methylalkoholischem Kali während einer Stunde reagieren, verdünnte mit Wasser, und extrahierte mit Äther. Die wäßrige Schicht ergab, nach mehrtägigem Stehen, in kleiner Menge zu Klumpen vereinigte Nadeln. Die neue Substanz schmolz bei 87° und erwies sich als frei von Stickstoff. Sie löste sich weder in HCl, noch in NaOH, und gab keine Phenolreaktion mit Eisenchlorid. Sie wurde aus einem Gemisch von Methylalkohol und Wasser umkrystallisiert. Schmelzp. 88°.

Digitized by Google

3,466 mg Subst.: 8,92 mg CO_2, 1,46 mg H_2O.

$C_{15}H_{12}O_4$	Ber. C 70,31	H 4,69
	Gef. „ 70,19	„ 4,77.

Die wäßrige Mutterlauge von der Gewinnung der beschriebenen Verbindung wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, worauf ein amorpher Niederschlag ausfiel. Dieser wurde in Wasser suspendiert und unter Erwärmen mit Methylalkohol in Lösung gebracht. Ein Brei von Krystallnadeln wurde erhalten. Aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert schmolzen sie bei 159°. Die Verbindung gab eine starke Phenolreaktion. Sie enthielt keinen Stickstoff.

$C_{15}H_{12}O_4$	Ber. C 70,31	H 4,69
	Gef. „ 70,35	„ 5,01.

Methylierung des Phenols.

20 mg von der phenolischen Verbindung, in wenig trocknem Äther suspendiert, wurden mit einem Überschuß von Diazomethan behandelt. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man eine farblose Verbindung, welche sich aus Methylalkohol umkrystallisieren ließ und dann bei 105 bis 108° schmolz.

4,088 mg Subst.: 6,62 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{16}H_{14}O_4$ Ber. $(OCH_3)_2$ 22,96 Gef. OCH_3 21,40.

Der Versuch zeigt, daß nur *eine* phenolische Hydroxylgruppe in der Verbindung $C_{15}H_{12}O_4$ enthalten ist.

Chloro-codizon und Kaliumacetat.

Diese Reaktion führte in leidlicher Ausbeute zu einem Produkt, das HCl verloren und außerdem 2 Atome Sauerstoff weniger hat als Chloro-codizon. Es scheint eine komplizierte Umsetzung vorzuliegen, über deren Natur wir uns keine Vorstellung machen können.

0,5 g Chloro-codizon wurde in 30 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit dem Doppelten der berechneten Menge geschmolzenen Kaliumacetats versetzt. Das Gemisch wurde dann 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wodurch es schwach braun wurde und wobei sich KCl ausschied. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit

Digitized by Google

absolutem Äther extrahiert. Abdampfen des Äthers lieferte schwachgelbe Nadeln in etwa 30-proc. Ausbeute. Sie wurden mehrmals aus Methylalkohol umkrystallisiert und schmolzen dann bei 189°. Sie enthielten kein Halogen und gaben mit fuchsinschwefliger Säure keine Farbe. Sie lösten sich langsam in verdünnter HCl und wurden aus der Lösung mit Soda ausgefällt.

3,538, 3,351 mg Subst.: 9,94, 9,39 mg CO_2, 2,09, 2,04 mg H_2O. — 4,760 mg Subst.: 0,238 ccm N_2 (25°, 720 mm).

$C_{26}H_{19}O_2N$	Ber.	C 76,8	H 6,76	N 4,98
	Gef.	„ 76,62, 76,43	„ 6,61, 6,81	„ 5,42.

Die Firma C. H. Boehringer Sohn, Nieder-Ingelheim a. Rh., hat uns in dankenswerter Weise das wertvolle Material kostenlos zur Verfügung gestellt.

Über eine neue Art der Umlagerung von Oximen (II);

von *P. W. Neber* und *A. Uber.*

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen.)

(Eingelaufen am 18. Oktober 1928.)

Vor einiger Zeit konnten P. W. Neber und A. v. Friedolsheim[1]) bei ihrer Untersuchung über das Wesen der Beckmannschen Umlagerung zeigen, daß im Gegensatz zu den bis dahin bekannten Tatsachen bei der Umlagerung, z. B. des Benzyl-methyl-ketoxims[2]) (I) in Gestalt seines p-Toluolsulfoesters mit Ammoniak bzw. Kaliumäthylat, weder Acetyl-benzylamin $C_6H_5.CH_2.NH.CO.CH_3$ noch Phenylessigsäuremethylamid $C_6H_5.CH_2.CO.NH.CH_3$, wie eigentlich zu erwarten, erhalten wird, sondern daß überraschenderweise das Acetal eines Aminoketons entsteht, das

I $C_6H_5.CH_2.C(=NOH).CH_3$ II $C_6H_5.CH(NH_2).CO.CH_3$ III $C_6H_5—.CH(NH_2.CH_3.CO_2H).C(OC_2H_5)_2.CH_3$

[1]) A. **449**, 109 (1926). [2]) a. a. O. S. 121.

Digitized by Google

in Gestalt des Acetats (III) gefaßt und zum Hydrochlorid des Aminoketons (II) verseift werden konnte. Auf Grund dieser auch an einem zweiten Beispiele durchgeführten, ganz neuartigen Umlagerung von Oximen, die sich ja prinzipiell von der Beckmannschen unterscheidet, wurde die Vermutung ausgesprochen, daß dieser interessante, intramolekulare Stabilisierungsprozeß sich sehr wahrscheinlich bei den Oximen aller Ketone mit der Atomgruppierung $-CH_2-CO-$ durchführen lasse, sofern ihnen nur die richtige sterische Konfiguration zukomme.

Zur Prüfung dieser Ansicht wurden in der vorliegenden Arbeit die Benzol- bzw. p-Toluolsulfoester sowohl des *Dibenzyl-ketoxims* als auch des *Benzylaceton-oxims*, denen die gewünschte [1]) Konfiguration zugrunde liegt, in den Bereich der Untersuchung gezogen. In Analogie mit der Arbeitsmethode in der zitierten Arbeit wurden diese Ester in feinpulverisiertem Zustande einerseits mit einer äquivalenten Menge Kaliumäthylatlösung verseift und andererseits der gleiche Prozeß mit überschüssiger, alkoholischer Ammoniaklösung bei Zimmertemperatur durchgeführt. Allein es gelang uns zunächst nicht, bei der Verseifung mit Kaliumäthylat auch nur geringe Mengen des gesuchten Acetals bzw. des zugehörigen Ketons in irgendwelcher Form zu fassen. Es entstand ein Öl, das bei der Destillation unter vermindertem Druck sich zersetzte, und ebensowenig ließ sich aus dem nicht destillierten Öl durch Behandlung mit HCl ein einheitliches, salzsaures Salz isolieren. Auch durch monatelanges Stehenlassen war das Öl nicht zum Krystallisieren zu bringen. Daß aber trotzdem darin das gesuchte Acetal bzw. das Keton in beträchtlicher Menge enthalten ist, erhellt aus folgendem:

Verseift man den Benzolsulfoester des Dibenzylketoxims mit Kaliumäthylatlösung, trennt durch Abnutschen von ausgeschiedenem benzolsulfosaurem Kalium und ent-

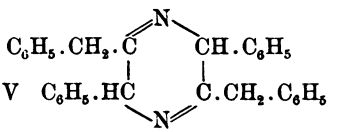
---

[1]) Beim Dibenzylketoxim ist diese Forderung eine selbstverständliche, beim Oxim des Benzylacetons haben wir sie, wie später folgt, bewiesen.

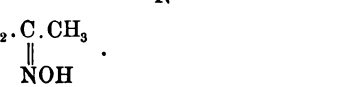
Digitized by Google

fernt im Vakuum den Alkohol, so hinterbleibt ein Öl, das in absolutem Äther aufgenommen wird. Versetzt man jetzt die ätherische Lösung mit einer Lösung von p-Toluolsulfosäure in wenig absolutem Alkohol und viel Äther, so scheidet sich sehr bald in reichlicher Menge das p-toluolsulfosaure Salz des Amino-ketons (IV) aus, das nur durch Verseifung des Acetals durch die p-Toluolsulfosäure entstanden sein kann.

IV $C_6H_5.CH_2.CO.\underset{\displaystyle NH_2.C_6H_4(CH_3).SO_3H}{\underset{|}{C}}H.C_6H_5$



V



VI $C_6H_5.CH_2.CH_2.C(=NOH).CH_3$.

Wird aus dem p-toluolsulfosauren Salz durch Alkali die Base in Freiheit gesetzt, so entsteht unter zweimaligem Wasseraustritt und Ringschluß statt des Amino-ketons das 2,5-Dibenzyl-3,6-dihydro-3,6-diphenyl-1,4-diazin (V) bzw. sein Dehydrierungsprodukt, zwei Möglichkeiten, zwischen denen die Analyse allein nicht zweifelsfrei zu entscheiden vermag.

Zum Beweise der Konstitution dieses Aminoketons bzw. des Diazins wurde der bereits früher von P. W. Neber und G. Knöller[1]) aus Dibenzyl-keton nach Claisen hergestellte Isonitrosokörper $C_6H_5.CH_2.CO.C:(NOH).C_6H_5$ zum salzsauren Salz des Aminoketons $C_6H_5.CH_2.CO.CH(NH_2).C_6H_5$ reduziert. Setzt man aus ihm die Base in Freiheit, so kondensiert sie sich zum Diazin, und dieses ist nach Zusammensetzung, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit unserem Diazin (V) identisch, das wir durch Umlagerung des Oxims vom Dibenzylketon erhielten.

Ganz analog verhielt sich der Benzolsulfoester des Benzyl-acetonoxims gegen Kaliumäthylat. Zunächst ein Wort zum Beweis seiner sterischen Konfiguration: Wir haben sowohl den Benzol- als auch den p-Toluol-sulfoester dieses Oxims nach verschiedenen Methoden der Beckmann-

[1]) Inaug.-Diss. G. Knöller, Tübingen 1926.

Digitized by Google

schen Umlagerung unterworfen und erhielten dabei mit kochendem oder kaltem absolutem Alkohol ausschließlich β-Phenäthylaminbenzol- bzw. p-toluol-sulfonat, eine Substanz, durch deren Bildung die räumliche Anordnung der Oximinogruppe eindeutig als der Formel VI entsprechend festgelegt sein dürfte. Der Ester wurde auch bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, wobei die Beckmannsche Umlagerung gleichfalls erfolgt, wie bereits bei anderen Estern in der mehrfach zitierten Arbeit bewiesen wurde.

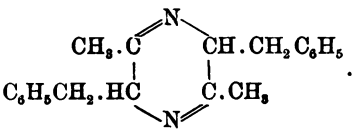
Dabei stießen wir auf eine sonderbare Substanz. Bleibt der bei 80° schmelzende Benzolsulfoester des Benzyl-acetonoxims in feinpulverisiertem Zustande an der Luft stehen, so wird er allmählich klebrig, dann nach etwa 14 Tagen vollkommen flüssig, um nun allmählich wieder zum größten Teil krystallinisch zu erstarren.

Um den Benzolsulfoester des Acetyl-β-phenäthyl-amins $C_6H_5.CH_2.CH_2.NH.CO.CH_3$, auf den die Analyse stimmen würde, kann es sich nicht handeln, wie aus den Angaben im Versuchsteil hervorgeht. Wir wissen zunächst keine Erklärung für die Konstitution dieser Substanz.

Wurde der Benzolsulfoester des Benzyl-acetonoxims in der vorhin beim Dibenzylketoxim skizierten Weise mit Kaliumäthylat behandelt, so erhielten wir auch jetzt wieder die nach der neuen Art der Umlagerung zu erwartenden Reaktionsprodukte, nur mit dem Unterschied, daß es in diesem Falle auch wieder gelang, das vorhin fehlende Zwischenprodukt, nämlich das Acetal (VII), in Gestalt seines Toluolsulfonats, in schön krystallisiertem Zustand zu isolieren.

VII $C_6H_5.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}H.C(OC_2H_5)_2.CH_3$ VIII $C_6H_5.CH_2.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}H—CO.CH_3$

IX



Das Acetal ist jedoch überaus empfindlich schon gegen die p-Toluolsulfosäure, durch die es äußerst leicht verseift wird, denn trotz vielfach wiederholter Versuche glückte uns seine Darstellung nur zweimal, wogegen in allen anderen Fällen das durch Verseifung entstandene *Amino-keton* (VIII)

Digitized by Google

gleichfalls als Toluolsulfonat erhalten wurde. Beide Substanzen, sowohl das Salz des Ketons als auch dasjenige des Acetals, ergaben bei der Behandlung mit Alkali das zugehörige Diazin (IX).

Zu gänzlich unerwarteten Resultaten führte *die Verseifung des Benzolsulfoesters vom Dibenzyl-ketoxim bzw. Benzyl-acetonoxim mit alkoholischem Ammoniak.* P. W. Neber und A. v. Friedolsheim[1]) haben gezeigt, daß der α-(o-Nitrophenyl-methyl-ketoxim)-benzolsulfoester auch beim Behandeln mit alkoholischem Ammoniak über das Acetal und das Keton in das zugehörige 2,5-Dimethyl-3,6-dihydro-3,6-di-(o-nitrophenyl)-1,4-diazin umgelagert bzw. kondensiert werden kann. Beim Benzosulfoester des Dibenzylketoxims fanden wir nicht eine Spur vom Diazin V. Dagegen erhielten wir ein Gemisch von zum mindesten 9 Substanzen, darunter folgende 5 Salze:

1. *Phenyl-acetamidin-benzolsulfonat* (XII).
2. *(N-Benzyl)-phenyl-acetamidin-benzolsulfonat*
   $C_6H_5.CH_2.C:(NH).NHCH_2.C_6H_5$, $C_6H_5.SO_3H$.
3. *Benzylamin-benzolsulfonat.*
4. *Phenylessigsaures Ammonium.*
5. *Benzolsulfosaures Ammonium.*

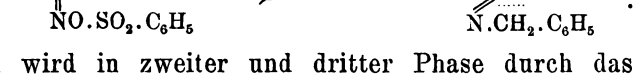
Die Zusammensetzung und Konstitution dieser Salze konnten wir sicherstellen, nachdem sie durch langwierige fraktionierte Krystallisationen voneinander getrennt waren. Außerdem wurde aus dem ursprünglichen Gemisch durch Ausziehen mit Äther erhalten: zurückgebildetes *Dibenzyl-ketoxim*, *Phenylessigsäureamid* und ein Öl, das nicht zum Krystallisieren zu bringen war, und in dem, abgesehen von anderen, nicht aufgeklärten Substanzen, sich *Benzylcyanid* vorfand.

Überraschend ist bei diesem Befund das Auftreten der Amidine, deren Bildung aus einem Oxim unseres Wissens bis jetzt noch nicht beobachtet wurde. Ihre Entstehung kann auf folgende Weise gedeutet werden: Die Reaktion

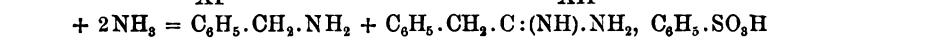
[1]) A. **449**, 132 (1926).

Digitized by Google

beginnt mit der normalen Beckmannschen Umlagerung (X—XI).



Nun wird in zweiter und dritter Phase durch das Ammoniak sowohl der Benzolsulfo-Rest als auch der Rest des Benzylamins an den bezeichneten Stellen substituiert:



und man erhält so das Phenyl-acetamidin-benzolsulfonat (XII). Auf ähnliche Art entsteht das benzylierte Phenyl-acetamidin, während andererseits das noch nicht verbrauchte Benzylamin durch die Benzolsulfosäure als Salz festgelegt wird. Durch partielle Verseifung des Phenyl-acetamidins wird das Phenylessigsäureamid und durch dessen weitere Hydrolyse schließlich das Ammoniumsalz der Phenylessigsäure erhalten. Die Sicherstellung der Konstitution des Phenyl-acetamidin-benzolsulfonats erfolgte durch seine Verseifung zur Phenylessigsäure, durch den Vergleich mit einem nach A. Rouiller[1]) gewonnenen Präparat und schließlich durch die Identifizierung unseres durch Alkali in Freiheit gesetzten Amidins mit dem nach Pinner aus Benzylcyanid über den Imidoäther dargestellten Phenylacetamidin.

Ein völlig zweifelsfreier Beweis für die Konstitution des benzylierten, oben an zweiter Stelle angeführten Amidins gelang uns nicht. Wohl sprechen die Analysenzahlen sowohl des Benzolsulfonats als auch die der daraus gewonnenen Base eindeutig für die Richtigkeit unserer Formel, allein die Synthese des Amidins aus dem salzsauren Phenyl-acetimidoäther mit Benzylamin versagte, denn unter allen von uns gewählten Versuchsbedingungen, selbst mit nur einem Mol. Benzylamin, entstand an Stelle der gesuchten Base das zweifach benzylierte Amidin XIII.

Wesentlich einfacher als in dem bisher behandelten Falle des Dibenzylketoxims liegen die Verhältnisse bei der

[1]) Am. Soc. 47, 475 (1912).

Digitized by Google

Umlagerung des p-Toluolsulfoesters vom Benzyl-acetonoxim mit alkoholischem Ammoniak, insofern als hier fast ausschließlich zwei Amidinsalze erhalten wurden, deren Entstehung folgendermaßen zu deuten ist: Der Ester (XIV) liefert auf dem vorhin skizzierten Wege über die Zwischenstufe der

XIII

$C_6H_5.CH_2.C:(N.CH_2.C_6H_5).NH.CH_2.C_6H_5$

XIV

$C_6H_5.CH_2.CH_2.\overset{\cdot\cdot}{C}.CH_3$

$NO.SO_2.C_6H_4.CH_3$

XV

$CH_3.C_6H_4.SO_2.O.C.CH_3$

$N.CH_2.CH_2.C_6H_5$

$\xrightarrow{2\,NH_3}$ XVI $CH_3.C:(NH).NH_2 + C_6H_5.CH_2.CH_2.NH_2$

Beckmannschen Umlagerung (XV) das *p-Toluolsulfonat des Acetamidins* XVI, das zum Vergleich nach der Methode von Pinner aus Acetonitril über den Acetimidoäther mit p-Toluolsulfosäure dargestellt wurde und alle Eigenschaften unseres Salzes zeigte.

Die Aufklärung des zweiten Salzes gestaltete sich etwas umständlicher. Die Analysenwerte deuteten auf die Bruttoformel $C_{16}H_{20}O_3N_2S$ hin. Demzufolge hätte es sich um das p-Toluolsulfonat des Phenylpropionsäure-amidins (XVII) handeln können, dessen Bildung jedoch nur denkbar gewesen

XVII

$C_6H_5.CH_2.CH_2.C:(NH).NH_2$

XVIII

$CH_3.C:(NH).NH.CH_2.CH_2.C_6H_5$

wäre, wenn bei der Behandlung des p-Toluolsulfoesters (XIV) mit alkoholischem Ammoniak zunächst ein Teil des Esters in die labile, stereoisomere Form umgewandelt worden wäre. Dann hätte die Beckmannsche Umlagerung und die Spaltung durch Ammoniak zu XVII führen können. Um diese wenig wahrscheinliche Annahme auszuschließen, haben wir, ausgehend vom Hydrozimtsäurenitril, den zugehörigen Imidoäther, das salzsaure Amidin und daraus das p-Toluolsulfonat hergestellt und uns davon überzeugt, daß unser Salz nicht damit identisch war. Dann aber konnte es sich nur um das Amidinsalz der Formel XVIII handeln; der Beweis dafür ließ sich tatsächlich erbringen. Verseifte man es mit Alkali in der Hitze, so resultierte dabei unter Abspaltung von Ammoniak *β-Phenyläthylamin*, das als p-Toluol-

Digitized by Google

sulfonat isoliert wurde und sich mit dem von uns auf anderem Wege erhaltenen Präparate identisch erwies.

Zum Schlusse sei noch bemerkt, daß wir die zu Anfang dieser Arbeit behandelte neue Art der Umlagerung mit dem p-Toluolsulfoester des Acetophenon- und des Benzophenonoxims durchgeführt haben. Auch dabei ergaben sich zum Teil gänzlich andere Resultate, als nach Beckmann zu erwarten war. Doch bedürfen diese Umsetzungen noch einer eingehenderen Untersuchung.

Beschreibung der Versuche.

Dibenzylketoxim.[1])

20 g Dibenzylketon werden in 110 ccm Alkohol gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Mischung von 6,6 g Hydroxylaminchlorhydrat in 5 ccm Wasser und 7,8 g wasserfreiem Natriumacetat in 13 ccm Wasser versetzt. Dabei scheidet sich sofort Natriumchlorid ab, und sehr bald kristallisiert das Oxim aus. Nach 12 Stunden wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Farblose feine Nädelchen vom Schmelzp. 122°. Ausbeute 21 g = 96% der Theorie.

Dibenzylketoxim-p-toluolsulfoester (analog X).

3 g Dibenzylketoxim werden in 4,5 ccm Pyridin kalt gelöst und tropfenweise unter Kühlung von außen mit einer Kältemischung eine kalt bereitete Lösung von 2,5 g p-Toluolsulfochlorid in 3,2 ccm Pyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch bleibt 6 Stunden im Eisschrank stehen, wird alsdann in überschüssige 20-proc., mit Eisstückchen gekühlte Schwefelsäure gegossen. Das ausgeschiedene Öl erstarrt beim Reiben mit dem Glasstab nach wenigen Minuten. Ausbeute 4,5 g. Der Ester wird zur völligen Entfernung des Pyridins mit verdünnter Schwefelsäure zu einem Brei verrieben, nach gründlichem Waschen mit Wasser scharf abgesaugt und auf Ton bis zur Trockene abgepreßt. Zum Umkrystallisieren wird der Ester kalt in Benzol gelöst, durch ein mit Benzol benetztes Filter filtriert und so lange mit Ligroin vom Siedepunkt 40—60° ver-

[1]) Vgl. C. 1910, II, 211.

Digitized by Google

setzt, bis Trübung eintritt. Nach wenigen Minuten krystallisiert ein Teil des Esters aus. Die Zugabe von Ligroin wird so oft wiederholt, bis keine Trübung mehr entsteht. Farblose kleine Nadeln vom Schmelzp. 80°. Ausbeute 90% der Theorie.

0,0674 g Subst.: 0,1720 g CO_2, 0,0343 g H_2O. — 0,1836 g Subst.: 6,6 ccm N (trocken) (23°, 744 mm). — 0,1796 g Subst.: 0,1134 g $BaSO_4$.

$C_{22}H_{21}O_3NS$ (379,35)	Ber.	C 69,63	H 5,58	N 3,69	S 8,47
	Gef.	„ 69,62	„ 5,69	„ 4,05	„ 8,67.

Dibenzylketoxim-benzolsulfoester (X). Darstellung analog dem vorangehenden Ester. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 75°, Ausbeute 94% der Theorie.

0,1480 g Subst.: 0,3746 g CO_2, 0,0701 g H_2O. — 0,1232 g Subst.: 4,2 ccm N (trocken) (21°, 737 mm). — 0,1900 g Subst.: 0,1220 g $BaSO_4$.

$C_{21}H_{19}O_3NS$ (365,33)	Ber.	C 69,01	H 5,24	N 3,83	S 8,77
	Gef.	„ 69,05	„ 5,30	„ 3,83	„ 8,81.

Umlagerung des Dibenzylketoxim-benzosulfoesters mit absolutem Alkohol.

Werden 10 g Ester mit 15 ccm absolutem Alkohol am Rückflußkühler erhitzt, erfolgt nach kurzer Zeit eine stürmische Reaktion. Nach dem Erkalten und zwölfstündigem Stehen im Eisschrank wird von ausgeschiedenem Niederschlag (2 g) abgesaugt und das Filtrat I, wie unten ausgeführt, weiter verarbeitet. Der Niederschlag schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol bei 186° und wurde charakterisiert als das *Benzolsulfonat* des *Benzylamins*. Nach der Zerlegung des Salzes mit Alkali wurde mit Äther ein Öl isoliert, das beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid in das bekannte *Acetyl-benzylamin* überging.

0,1088 g Subst.: 0,2344 g CO_2, 0,0564 g H_2O. — 0,1074 g Subst.: 5,2 ccm N (trocken) (19°, 731 mm). — 0,1938 g Subst.: 0,1696 g $BaSO_4$.

$C_{13}H_{15}O_3NS$ (265,26)	Ber.	C 58,85	H 5,70	N 5,28	S 12,09
	Gef.	„ 58,77	„ 5,80	„ 5,32	„ 12,02.

Das Filtrat I wurde mit dem gleichen Volumen Wasser kräftig durchgeschüttelt, der mit Öl durchtränkte Niederschlag scharf abgesaugt, mit Wasser einige Male durchtränkt, wiederum abgesaugt (Filtrat II), getrocknet (1,4 g)

Digitized by Google

und aus Alkohol umkrystallisiert. Wir erhielten so farblose Nadeln vom Schmelzp. 122°, die durch den Schmelzpunkt und die Analyse als zurückgebildetes *Dibenzylketoxim* erkannt wurden.

Filtrat II wurde nochmals ausgeäthert und der Äther nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Dabei hinterblieben 2,2 g Öl, das zum weitaus größten Teil aus *Phenylessigsäure-äthylester* bestand und zur Phenylessigsäure verseift wurde. Das vom Äther getrennte, wäßrige Filtrat ergab beim Eindampfen und Abpressen auf Ton nochmals 3,7 g des bei 186° schmelzenden *Benzylamin-benzolsulfonats.*

Umlagerung des Dibenzylketoxim-p-toluolsulfoesters mit absolutem Alkohol.

Werden 2 g Ester mit 3 ccm absolutem Alkohol 4 Stunden am Steigrohr erhitzt, so erstarrt nach dem Erkalten die alkoholische Lösung zu einem dicken Brei. Nach dem Absaugen erhält man 1 g farbloses Salz, das nach dem Umkrystallisieren aus wenig absolutem Alkohol den Schmelzp. 180° zeigte. Nach der Analyse handelt es sich um das p-toluolsulfosaure Salz des Benzylamins.

0,1698 g Subst.: 0,3733 g CO_2, 0,0926 g H_2O. — 0,1230 g Subst.: 4,6 ccm N (trocken) (15°, 735 mm). — 0,1518 g Subst.: 0,1242 g $BaSO_4$

$C_{14}H_{17}O_3NS$ (279,28)	Ber. C 60,18	H 6,13	N 5,01	S 11,48
	Gef. „ 59,97	„ 6,10	„ 5,22	„ 11,23.

p-Toluolsulfonat des α-Amino-β-keto-α, γ-diphenyl-propan (IV).

27 g Benzolsulfoester des Dibenzylketoxims werden, sehr fein gepulvert, in 90 ccm absolutem Alkohol suspendiert und innerhalb 15 Minuten mit einer Lösung von 3,1 g Kalium in 117 ccm absolutem Alkohol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bis zur vollständigen Umsetzung des Esters, die unter Erwärmung erfolgt, noch 1 Stunde geschüttelt. Nach dem Absaugen des benzosulfosauren Kaliums (ber. 14,4 g, erh. 14,0 g) wird im Vakuum und schließlich im Hochvakuum der gesamte Alkohol entfernt, der mit Öl durchsetzte, feste Rückstand in 250 ccm absolutem Äther aufgenommen, auf 0° abgekühlt und filtriert. Versetzt man diese klare Lösung jetzt mit einer Lösung von 12 g

Digitized by Google

p-Toluolsulfosäure in 12 ccm absolutem Alkohol und 30 ccm absolutem Äther, stellt das anfangs nur schwach getrübte Reaktionsgemisch in den Eisschrank, so erhält man nach drei Tagen einen farblosen Niederschlag von etwa 19 g Salz, das nach dem Auslaugen mit wenig kaltem Wasser und Trocknen ein Gewicht von 12 g besitzt. Nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol wurde das so erhaltene Salz vom Schmelzp. 198° als das *Toluolsulfonat des Aminoketons* (IV) erkannt.

0,1420 g Subst.: 0,3462 g CO_2, 0,0768 g H_2O. — 0,1478 g Subst.: 4,8 ccm N (trocken) (17°, 729 mm). — 0,1614 g Subst.: 0,0912 g $BaSO_4$.

$C_{22}H_{23}O_4NS$ (397,36)	Ber. C 66,47	H 5,83	N 3,52	S 8,06
	Gef. „ 66,51	„ 6,05	„ 3,66	„ 7,76

2,5-Dibenzyl-3,6-dihydro-3,6-diphenyl-1,4-diazin (V).

Eine Lösung von 9 g des voranstehenden p-Toluolsulfonats in 150 ccm heißen Wassers wird mit Ammoniak übersättigt, sofort abgekühlt, das ausgeschiedene halbfeste Öl (5 g) mit 25 ccm absolutem Alkohol 4 Stunden gekocht, der Alkohol abdestilliert, und der Rückstand nochmals mit 10 ccm Eisessig 4 Stunden am Steigrohr erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich 3 g Krystalle aus, die beim nochmaligen Umkrystallisieren aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 152° erhalten werden und das Diazin (V) darstellen. Die gleiche Substanz wurde erhalten, wenn wir den aus Dibenzylketoxim mit Amylnitrit hergestellten Isonitrosokörper durch Eintragen in eine berechnete Menge einer Lösung von Zinnchlorür in konz. Salzsäure zum salzsauren Salz des entsprechenden Aminoketons reduzierten, die Base in Freiheit setzten und auf analoge Weise kondensierten. Der Mischschmelzpunkt des auf beide Arten erhaltenen Diazins ergab keinerlei Depression.

0,1300 g Subst.: 0,4132 g CO_2, 0,0700 g H_2O. — 0,1370 g Subst.: 8,4 ccm N (trocken) (18°, 737 mm).

$C_{30}H_{26}N_2$ (414,38)	Ber. C 86,91	H 6,32	N 6,76
	Gef. „ 86,71	„ 6,02	„ 6,97.

Digitized by Google

Benzylacetonoxim-p-toluolsulfoester.

Zur Darstellung des *Benzylacetons* verfuhren wir nach der Vorschrift von H. Meerwein[1]), mußten jedoch, da es sich um die Gewinnung größerer Mengen handelte, bei niederer Temperatur arbeiten, da sonst zu viel Bomben explodierten. Wir erhitzten ein Gemisch von 45 g Benzylacetessigester und 25 g Wasser in Portionen zu je 15 g Ester und 8 g Wasser 18 Stunden im Bombenofen auf 180—190°, trennten nach dem Erkalten vom Wasser, nahmen das Reaktionsgemisch in Äther auf und schüttelten die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat 3 Stunden lang mit Natriumbisulfitlösung. Die ausgeschiedene Bisulfitverbindung wurde durch Eintragen in 25-proc. Natriumcarbonatlösung zerlegt, auf übliche Weise isoliert und das Benzylaceton bei gewöhnlichem Druck fraktioniert.

Das benötigte, bereits von J. B. Senderens[2]) erwähnte Oxim des Benzylacetons (vom Schmelzp. 80°) wurde stets auf folgende Weise dargestellt: 9 g Benzylaceton werden in 30 ccm Alkohol gelöst und eine Lösung von 4,2 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 4,8 g wasserfreiem Natriumacetat in 10 ccm Wasser zugegeben. Nach 10 Stunden wird das Oxim mit Wasser als Öl abgeschieden, das sehr rasch erstarrt. Das Oxim krystallisiert aus sehr verdünntem wäßrigen Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 85°.

3 g Benzylacetonoxim werden kalt in 3 ccm Pyridin gelöst und tropfenweise unter Kühlung von außen mit Kältemischung eine Lösung von 3,5 g p-Toluolsulfochlorid in 4,8 ccm Pyridin zugegeben. Das Gemisch bleibt 6 Stunden im Eisschrank stehen, wird dann in überschüssige 20-proc., mit Eisstückchen gekühlte Schwefelsäure gegossen, wobei das ausgeschiedene Öl beim Reiben mit einem Glasstab sehr bald erstarrt. Nach dem Absaugen wird der Ester zur völligen Entfernung des Pyridins mit verdünnter Schwefelsäure zu einem Brei verrieben, scharf abgesaugt, mit Wasser gut nachgewaschen und auf Ton bis zur Trockene abgepreßt. Ausbeute 4,8 g = 82,5 Proc. der Theorie. Zur völligen Reinigung wird der Ester kalt in Benzol gelöst, durch ein mit Benzol benetztes Filter filtriert und mit Ligroin vom Siedepunkt 40—60° so lange versetzt, bis eine Trübung eintritt. Nach kurzer Zeit krystallisiert ein Teil des Esters aus. Die Zugabe von Ligroin wird so oft wiederholt, als noch eine Trübung erfolgt. Man erhält so farblose, kleine Nadeln vom Schmelzp. 62°.

0,1172 g Subst.: 0,2754 g CO_2, 0,0650 g H_2O. — 0,1060 g Subst.: 4,4 ccm N (trocken) (22°, 730 mm). — 0,1952 g Subst.: 0,1444 g $BaSO_4$.

$C_{17}H_{19}O_3NS$ (317,31)	Ber. C 64,32	H 6,03	N 4,41	S 10,10
	Gef. „ 64,11	„ 6,20	„ 4,61	„ 10,16.

[1]) A. **398**, 249 (1913). [2]) C. **1911**, I, 1051.

Digitized by Google

Benzylacetonoxim-benzolsulfoester. Darstellung analog. Man erhält den Benzolsulfoester in farblosen, derben Krystallen vom Schmelzp. 80°. Ausbeute 5 g = 90,9 Proc. der Theorie.

0,1598 g Subst.: 0,3704 g CO_2, 0,0824 g H_2O. — 0,1226 g Subst.: 4,8 ccm N (trocken) (20°, 733 mm). — 0,2566 g Subst.: 0,1986 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{17}O_3NS$ (303,29)	Ber. C 63,35	H 5,65	N 4,61	S 10,57
	Gef. „ 63,24	„ 5,77	„ 4,39	„ 10,63.

Umlagerung des Benzylacetonoxim-benzolsulfoesters mit absolutem Alkohol in der Wärme.

5 g Ester werden mit 10 ccm absolutem Alkohol 4 Stunden am Steigrohr erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich 2,2 g Krystalle vom Schmelzp. 168° ab. Wird der Alkohol auf ein Viertel des Volumens eingeengt, resultieren beim Abkühlen noch 0,6 g der gleichen Krystallisation. Nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhält man farblose Krystalle vom Schmelzp. 170°, die sich als *Benzolsulfonat des β-Phenyl-äthylamins* ergaben.

0,1368 g Subst.: 0,3012 g CO_2, 0,0744 g H_2O. — 0,1558 g Subst.: 7,0 ccm N (trocken) (20°, 736 mm). — 0,1400 g Subst.: 0,1192 g $BaSO_4$.

$C_{14}H_{17}O_3NS$ (279,28)	Ber. C 60,18	H 6,14	N 5,01	S 11,45
	Gef. „ 60,07	„ 6,08	„ 5,06	„ 11,69.

Umlagerung des Benzylacetonoxim-benzolsulfoesters mit absolutem Alkohol in der Kälte.

10 g Ester werden in feinstverteiltem Zustande mit 220 ccm absolutem Alkohol geschüttelt bis zur vollständigen Lösung. Dann läßt man das Reaktionsgemisch verschlossen stehen und entfernt nach 7 Tagen im Exsiccator über Schwefelsäure den Alkohol. Es krystallisieren dabei 7 g farblose Krystalle aus, die nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol bei 170° schmelzen. Sie waren identisch mit dem bei der voranstehenden Umlagerung erhaltenen β-Phenyl-äthylamin-benzolsulfonat, das wir zur Sicherheit aus β-Phenyl-äthylamin[1]) und Benzolsulfosäure synthetisierten und das mit unseren beiden Präparaten keine Schmelzpunktsdepression ergab.

[1]) Dargestellt nach der Vorschrift von H. Decker und P. Becker. B. 45, 2405 (1912).

Digitized by Google

Umlagerung des Benzylacetonoxim-benzolsulfoesters ohne Lösungsmittel.

3,7 g Ester, in feinpulverisiertem Zustande sich selbst überlassen, wurden nach etwa 14tägigem Stehen im Sonnenlicht flüssig. Nach weiterem Stehenlassen erstarrte diese Flüssigkeit wieder. Die feste Substanz wurde auf Ton abgepreßt (2 g) und im Exsiccator getrocknet. Aus Essigester umkrystallisiert farblose, derbe Krystalle vom Schmelzp. 86—88°. Eine Mischprobe mit reinem, frisch hergestelltem Ester (Schmelzp. 80°) sintert zwischen 70—75°. In Berührung mit Wasser zerfließt die Substanz sofort und geht in Lösung. Die Verbrennung würde stimmen auf die Substanz $C_6H_5.CH_2.CH_2.NH.CO.CH_3$, $C_6H_5.SO_3H$ allein dagegen spricht, daß beim Zerlegen der wäßrigen Lösung mit Alkali ein Öl erhalten wird, das nicht zum Erstarren zu bringen ist ($C_6H_5.CH_2.CH_2.NH.CO.CH_3$ schmilzt nach C. **1913**, I, 1201 bei 101°). Außerdem, wenn man das Öl mit Äther isoliert und zur trockenen ätherischen Lösung p-Toluolsulfosäure gibt, erhält man wiederum ein Öl, das nichts gemein hat mit dem p-Toluolsulfonat des Acetyl-phenyläthylamins, noch des β-Phenyläthylamins. Wie wir in der Einleitung bemerkt, wissen wir dafür noch keine Erklärung.

0,1934 g Subst.: 0,4224 g CO_2, 0,1042 g H_2O. — 0,1422 g Subst.: 0,3110 g CO_2, 0,0734 g H_2O.

$C_{16}H_{19}O_4NS$ (321,30)	Ber. C 59,78	H 5,96
	Gef. „ 59,58, 59,67	„ 6,02, 5,77.

Umlagerung des Benzylacetonoxim-p-toluolsulfoesters mit absolutem Alkohol.

Der Versuch wurde ebenso wie beim Benzolsulfoester ausgeführt. Das auskrystallisierte Salz wurde als das p-Toluolsulfonat des β-Phenyläthylamins charakterisiert und seine Konstitution durch Synthese desselben aus den beiden Komponenten durch Zusammengeben derselben in absolutem Alkohol bewiesen.

0,1322 g Subst.: 0,2976 g CO_2, 0,0804 g H_2O. — 0,1564 g Subst.: 7,0 ccm N (trocken) (18°, 736 mm). — 0,1572 g Subst.: 0,1262 g $BaSO_4$.

$C_{15}H_{19}O_3NS$ (293,3)	Ber. C 61,40	H 6,53	N 4,77	S 10,93
	Gef. „ 61,41	„ 6,80	„ 5,08	„ 11,03.

p-Toluolsulfonat des β-Amino-γ-diäthoxy-α-phenyl-butan (VII) *bzw. des β-Amino-γ-keto-α-phenyl-butan* (VIII).

24 g Benzylaceton-oxim-benzolsulfoester, sehr fein gepulvert, werden in 80 ccm absolutem Alkohol suspendiert und innerhalb 10—15 Minuten mit einer Lösung von 3 g Kalium in 110 ccm absolutem Alkohol versetzt. Das Reak-

Digitized by Google

tionsgemisch wird 3 Stunden geschüttelt, vom Kaliumsalz der Benzolsulfosäure abgesaugt (13,5 g, ber. 15,5 g) und das Filtrat schließlich im Hochvakuum bei Zimmertemperatur über konz. Schwefelsäure vom Alkohol befreit. Die zurückbleibende, halbfeste Masse wird in 500 ccm absolutem Äther gelöst, filtriert, mit einer Lösung von 12 g p-Toluolsulfosäure in 10 ccm absolutem Alkohol und 50 ccm absolutem Äther versetzt und eine Probe davon durch Reiben mit einem Glasstab zum Krystallisieren gebracht. Dabei erhielten wir die ersten beiden Male von 15 Versuchen einen farblosen Niederschlag (8 g), der mit kaltem Aceton ausgelaugt wurde und aus heißem Aceton in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 128° krystallisierte. Nach der Analyse handelte es sich um das „*Acetal-p-toluolsulfonat*" (VII).

0,1384 g Subst.: 0,3084 g CO_2, 0,0956 g H_2O. — 0,1368 g Subst.: 0,3056 g CO_2, 0,0942 g H_2O. — 0,1284 g Subst.: 0,0755 g $BaSO_4$.

	$C_{21}H_{31}O_5N_2S$ (423,44)			
Ber.	C 61,58	H 7,63	N 3,42	S 7,83
Gef.	„ 60,79, 60,92	„ 7,72, 7,70	—	„ 8,07.

In allen anderen Fällen erhielten wir jedoch das durch Verseifung dieses Acetals entstandene p-Toluolsulfonat des *Aminoketons* (VIII), das aus absolutem Alkohol in farblosen derben Krystallen vom Schmelzp. 175° erhalten wird. Wir waren nicht in der Lage, im Gegensatz zu den in einer früheren Arbeit[1]) beschriebenen Beispielen, die Bedingungen zu finden, warum später das Acetal nicht mehr gefaßt werden konnte.

0,1858 g Subst.: 0,4154 g CO_2, 0,1046 H_2O. — 0,1326 g Subst.: 5,4 ccm N (trocken) (20°, 724 mm). — 0,1470 g Subst.: 0,1038 g $BaSO_4$.

$C_{17}H_{21}O_4NS$ (335,33)	Ber. C 60,87	H 6,31	N 4,17	S 9,56
	Gef. „ 60,99	„ 6,24	„ 4,51	„ 9,69.

2,5-Dimetyl-3,6-dihydro-3,6-dibenzyl-1,4-diazin (IX).

2,5 g p-Toluolsulfonat, sei es des voranstehenden „Acetals", sei es des „Aminoketons", werden in 50 ccm

[1]) Vgl. P. W. Neber und A. v. Friedolsheim, A. **449**, 126 und 130 (1926).

Digitized by Google

Wasser heiß gelöst, rasch auf etwa 30° abgekühlt und mit verdünnter Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Dabei scheidet sich das schwach gelb gefärbte, feste Diazin ab (1,2 g), das mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus wenig heißem Essigester in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 103° erhalten wird. Auch die unten angeführte Molekulargewichtsbestimmung spricht für das Diazin.

0,1324 g Subst. (aus dem Acetal): 0,4016 g CO_2, 0,0850 g H_2O. — 0,1114 g Subst.: 9,6 ccm N (trocken) (17°, 731 mm). — 0,1260 g Subst. (aus dem Aminoketon): 0,3828 g CO_2, 0,0892 g H_2O. — 0,1324 g Subst.: 11,8 ccm N (trocken) (20°, 723 mm).

$C_{20}H_{22}N_2$ (290,30)

Ber.	C 82,70	H 7,64	N 9,65
Gef.	„ 82,75, 82,88	„ 7,19, 7,92	„ 9,75, 9,87.

Mol.-Gew.-Best. (nach Rast) 0,0572 g des Diazins in 0,5324 g Campher: Depression von 15,0°. Mol.-Gew.: Ber. 290,3. Gef. 286.

Umlagerung und Verseifung des Dibenzylketoxim-benzol-sulfoesters mit alkoholischem Ammoniak zum Phenyl-acetamidin-benzolsulfonat (XII).

Die Verseifung wurde in zahlreichen Ansätzen durchgeführt, um genügend Material für die äußerst umständliche fraktionierte Krystallisation zu erhalten. Um ein Bild für die ungefähren Mengenverhältnisse (sie wechseln je nach den Arbeitsbedingungen um mehrere Procente) zu bekommen, in welchen die verschiedenen Kristallisationen anfielen, sei ein Beispiel erwähnt: Es wurden 55 g Benzolsulfoester des Dibenzylketoxims in feinst pulverisiertem Zustande in einer Stöpselflasche mit 950 ccm absolutem Alkohol, der bei 0° mit Ammoniak gesättigt war, auf die Schüttelmaschine gebracht, wobei im Verlaufe von 24 Stunden alles in Lösung ging. Nachdem die Lösung 8 Tage im Eisschrank und 2 Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde 3 Stunden lang ein kräftiger, trockner Luftstrom durchgesaugt zur Entfernung der Hauptmenge des Ammoniaks. Dabei schieden sich 9—10 g eines farblosen, in heißem Wasser leicht löslichen Salzgemisches aus vom unscharfen Schmelzp. 170—180° Krystallisation I (Filtrat 1).

Digitized by Google

Bei der fraktionierten Trennung dieser Krystallisation aus viel absolutem Alkohol konnte dieses Gemisch, namentlich beim rechtzeitigen Impfen der alkoholischen Lösung, bei einer Temperatur zwischen 40 und 50° mit dem schwerer löslichen Benzylamin-benzolsulfonat in dieses Salz (Schmelzpunkt 186°, Analyse I) und in das gleichfalls bei 186° schmelzende *Phenyl-acetamidin-benzolsulfonat*[1]) (Analyse II) zerlegt werden. Wurde das Salz mit verdünnter Natronlauge 1 Stunde zum Sieden erhitzt, entwickelte sich Ammoniak und beim Erkalten schieden sich farblose Blättchen (phenylessigs. Na) aus, von denen abgesaugt wurde. Dann dampfte man das Filtrat zur Trockne ein. Der feste Rückstand dieses Filtrats wurde mit Ätznatron gemischt und im Ölbad auf 260° erhitzt. Dabei trat der typische Geruch des Phenols auf, das zum Überfluß auch noch isoliert und als Tribromphenol charakterisiert wurde. Wenn wir das benzolsulfosaure Salz mit einer verdünnt wäßrigen Lösung von äquivalenter Menge Natriumhydroxyd nur einmal kurz aufkochten, schied sich beim Erkalten *Phenylessiysäureamid* aus vom Schmelzp. 158°.

Behandelten wir das benzolsulfosaure Salz bei Zimmertemperatur ganz kurz mit 50-proc. Kalilauge, preßten den so erhaltenen Brei auf Ton ab und wuschen den Rückstand mit kaltem Wasser, so erhielten wir nach dem Trocknen im evakuierten Exsiccator und Umkrystallisieren aus Benzol eine in farblosen Blättchen krystallisierende Substanz vom unscharfen Schmelzp. 106—108°, deren Analyse (III) auf das *Phenyl-acetamidin* hinwies. Wir haben dasselbe nach Pinner[2]) aus Benzylcyanid, über den salzsauren Imidoäther hergestellt und in absolut ätherischer Lösung mit einer alkohol-ätherischen Lösung von Benzolsulfosäure versetzt und uns davon überzeugt, daß das so gewonnene Salz mit dem unsrigen identisch war.

Wurde das ursprünglich alkoholische Filtrat I bis auf 270 ccm eingeengt und 24 Stunden im Eisschrank

---

[1]) Vgl. C. 1912, II, 1442.

[2]) Vgl. „Die Imidoäther und ihre Derivate" von A. Pinner. Berlin 1892. S. 187.

Digitized by Google

stehen gelassen, so hatten sich weitere 8—9 g Salzgemisch ausgeschieden, das bei 160—170° schmolz und in der Hauptsache aus den bis jetzt behandelten Benzolsulfonaten bestand. Nun wurde der Alkohol bis auf 40 ccm eingeengt und nach dem Erkalten ein dicker Brei von Krystallen erhalten, dessen Gewicht nach dem Absaugen (Filtrat II) und Trocknen 10—12 g betrug und dessen Schmelzpunkt völlig unscharf bei 120—135° lag. Durch häufiges Umkrystallisieren aus viel Aceton (Filtrat III) war daraus ein Salz vom Schmelzp. 127—130° (Analyse IV) zu isolieren, das als *(N-Benzyl)-phenylacetamidin-benzolsulfonat* (XIII) charakterisiert wurde. Das aus diesem Salz in Freiheit gesetzte und aus wenig Essigester umkrystallisierte *(N-Benzyl)-phenylacetamidin* vom Schmelzp 93° (Analyse V) ließ sich nach der Pinnerschen Methode nicht synthetisieren.

Aus Filtrat II und III konnte, nach dem Entfernen des Alkohols und des Acetons im Vakuum, mit Äther sowohl *Dibenzylketoxim* (Analyse VI), als auch *Phenylessigsäureamid* (Analyse VII) extrahiert werden, die durch die Löslichkeit des Oxims in Natronlauge voneinander getrennt und durch den Mischschmelzpunkt mit synthetisch hergestellten Präparaten identifiziert wurden. Durch umständliche, fraktionierte Krystallisation des in Äther unlöslichen, zum Teil öligen Salzgemisches konnten wir schließlich nur noch das Ammoniumsalz der Phenylessigsäure und der Benzolsulfosäure fassen.

I. 0,1354 g Subst.: 0,2922 g CO_2, 0,0688 g H_2O. — 0,1200 g Subst.: 5,8 ccm N (trocken) (18°, 718 mm).

$C_{13}H_{15}O_3NS$ (265,26)	Ber.	C 58,85	H 5,70	N 5,28	S 12,08
	Gef.	„ 58,88	„ 5,68	„ 5,36.	—

II. 0,1244 g Subst.: 0,2620 g CO_2, 0,0614 g H_2O. — 0,1222 g Subst.: 10,8 ccm N (trocken) (22°, 734 mm). — 0,1489 g Subst.: 0,1195 g $BaSO_4$.

$C_{14}H_{16}O_3N_2S$ (292,28)	Ber.	C 57,52	H 5,52	N 9,59	S 10,97
	Gef.	„ 57,46	„ 5,52	„ 9,88	„ 11,02.

III. 0,1100 g Subst.: 20,6 ccm N (trocken) (19°, 719 mm).

$C_8H_{10}N_2$ (134,14)	Ber.	N 20,90	Gef. 20,71.

Digitized by Google

IV. 0,1102 g Subst.: 0,2702 g CO_2, 0,0582 g H_2O. — 0,1404 g Subst.: 9,2 ccm N (trocken) (20°, 722 mm). — 0,1504 g Subst.: 0,0860 g $BaSO_4$. — 0,1474 g Subst.: 0,3598 g CO_2, 0,0778 g H_2O.

	$C_{22}H_{24}O_3N_2S$ (396,38)			
Ber.	C 66,63	H 6,10	N 7,06	S 8,08
Gef.	„ 66,89, 66,75	„ 5,90, 5,90	„ 7,26	„ 7,85.

V. 0,1218 g Subst.: 0,3578 g CO_2, 0,0766 g H_2O. — 0,1127 g Subst.: 12,4 ccm N (trocken) (13°, 726 mm).

$C_{15}H_{16}N_2$ (224,23)	Ber.	C 80,32	H 7,19	N 12,50
	Gef.	„ 80,14	„ 7,04	„ 12,54.

Mol.-Gew.-Best. (nach Rast) 0,0543 g Subst. in 0,4997 g Campher: Depression 20,0°. Mol.-Gew.: Ber. 224,3. Gef. 217,3.

VI. 0,1206 g Subst.: 0,3548 g CO_2, 0,0744 g H_2O. — 0,1050 g Subst.: 6,2 ccm N (trocken) (20°, 736 mm).

$C_{15}H_{15}ON$ (225,21)	Ber.	C 79,96	H 6,71	N 6,22
	Gef.	„ 80,26	„ 6,90	„ 6,66.

VII. 0,0944 g Subst.: 0,2462 g CO_2, 0,0572 g H_2O. — 0,1082 g Subst.: 10,2 ccm N (trocken) (21°, 738 mm).

C_8H_9ON (135,12)	Ber.	C 71,09	H 6,72	N 10,37
	Gef.	„ 71,15	„ 6,78	„ 10,62.

Di-(N-benzyl)-phenylacetamidin (XIII).

In allen Fällen, in denen wir den nach Pinner (a. a. O.) hergestellten Phenylacetimidoäther mit Benzylamin umsetzten, um zum (N-Benzyl)-phenylacetamidin zu gelangen, erhielten wir das zweifach benzylierte Amidin, das aus Essigester in farblosen, seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzp. 100° krystallisierte.

0,1354 g Subst.: 0,4172 g CO_2, 0,0878 g H_2O. — 0,1592 g Subst.: 12,6 ccm N (trocken) 23°, 736 mm).

$C_{22}H_{22}N_2$ (314,31)	Ber.	C 84,03	H 7,05	N 8,91
	Gef.	„ 84,06	„ 7,25	„ 8,83.

Mol.-Gew.-Best. (nach Rast) 0,0502 g Subst. in 0,5174 g Campher: Depression 12°. Mol.-Gew.: Ber. 314,3. Gef. 323.

Umlagerung und Verseifung des Benzylacetonoxim-p-toluolsulfoesters mit alkoholischem Ammoniak zum Acetamidin-p-toluolsulfonat (XVI).

17 g fein gepulverter Benzylacetonoxim-p-toluolsulfoester werden in 230 ccm absolutem Alkohol, der bei 0° mit Ammoniak gesättigt war, bis zur klaren Lösung geschüttelt. Nachdem die Lösung 10 Tage bei Zimmertemperatur verschlossen gestanden, wurde entweder Ammoniak und Alkohol auf dem Wasserbade entfernt (Aufarbeitung A)

Digitized by Google

oder es wurde ein lebhafter, trockner Luftstrom durchgeleitet (Aufarbeitung B).

A. Wenn der gesamte Alkohol abdestilliert, hinterbleibt ein Öl, das mit einer Lösung von 8 g Ätznatron in 80 ccm Wasser in einer Stöpselflasche 1 Stunde durchgeschüttelt wird. Dann gibt man noch 100 ccm Wasser zu und äthert mehrmals aus. Nach dem Trocknen des Äthers mit Natriumsulfat hinterbleibt beim Abdestillieren derselben ein Öl, das bei 12 mm Druck fraktioniert wurde. Neben verschiedenen Zwischenfraktionen wurden 2,5 g eines leicht beweglichen, farblosen Öles vom Siedepunkt 95—100° und 5,5 g eines dicken farblosen Öles vom Siedepunkt 210—225° erhalten. Die beiden Fraktionen sind basischer Natur, es gelang uns jedoch außer dem ferrocyanwasserstoffsauren Salz, das sich nicht umkrystallisieren ließ und dementsprechend nicht rein zu erhalten war, die Darstellung eines anderen wohlcharakterisierten Salzes nicht. Erst als wir zur Benzoesäure griffen und eine absolut ätherische Lösung derselben in die absolut ätherische Lösung der niedersiedenden Fraktion in ungefähr äquimolekularer Menge zufügten, krystallisierte ein benzoesaures Salz aus (bei der zweiten Fraktion versagte auch diese Methode), das beim Umkrystallisieren aus wenig Essigäther in farblosen, kleinen, verfilzten Nädelchen vom Schmelzp. 95° erhalten wird. Nach der Analyse liegt das *Benzoat des β-Phenyläthylamins* vor, das wir aus synthetisch hergestelltem Phenyläthylamin und Benzoesäure darstellten und das mit unserem Präparat keine Schmelzpunktsdepression ergab.

0,1582 g Subst.: 0,4286 g CO_2, 0,1006 g H_2O. — 0,1600 g Subst.: 8,4 ccm N (trocken) (19°, 730 mm).

$C_{15}H_{17}O_2N$ (243,23)	Ber. C 74,05	H 7,04	N 5,76
	Gef. „ 73,91	„ 7,11	„ 5,89.

Allein dieser Befund erklärte uns nur einen Teil der bei der Umlagerung des Benzylacetonoxim-p-toluolsulfonats mit alkoholischem Ammoniak erfolgenden Reaktion.

B. Durch die ursprüngliche ammoniakalisch-alkoholische Lösung wird so lange Luft durchgeleitet, bis der Geruch nach Ammoniak verschwunden, dann werden zwei Drittel des Alkohols abdestilliert und erkalten gelassen. Dabei krystallisieren 1,5—2 g eines farblosen Salzes aus (Filtrat I), das nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig absolutem Alkohol oder viel Aceton, in dem es schwer löslich, den Schmelzp. 193° zeigte und nach der Analyse das *p-Toluolsulfonat* des *Acetamidins* (XVI) darstellte. Wir haben zur Kontrolle das Acetamidin nach Pinner aus Acetonitril über den salzsauren Acetimidoäther hergestellt und in das p-Toluolsulfonat übergeführt und uns überzeugt, daß das so gewonnene Präparat mit dem unsrigen identisch war.

0,1508 g Subst.: 0,2652 g CO_2, 0,0802 g H_2O. — 0,1584 g Subst.: 18,2 ccm N (trocken) (24°, 738 mm). — 0,1710 g Subst.: 0,1786 g

Digitized by Google

$BaSO_4$. — 0,1374 g Subst.: 0,2376 g CO_2, 0,0704 g H_2O. — 0,1350 g Subst.: 14,4 ccm N (trocken) (20°, 744 mm).

	$C_9H_{14}O_3N_2S$ (230,23)			
Ber.	C 46,93	H 6,13	N 12,18	S 13,93
Gef.	„ 47,98, 47,18	„ 5,95, 5,73	„ 12,82, 12,17	„ 14,34.

Wurde das Filtrat I weiter eingeengt, so krystallisierten schließlich 7 g eines Salzes, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig heißem Aceton den Schmelzp. 125° zeigte und nach den Analysen als das p-Toluolsulfonat des N-(*Phenyl-äthyl*)-*acetamidin* (XVIII) angesprochen wurde. Diese Formel wurde besonders gestützt durch den vorhin unter A angeführten Befund des Benzoats von β-Phenyl-äthylamin.

0,1586 g Subst.: 0,3526 g CO_2, 0,0874 g H_2O. — 0,1546 g Subst.: 11,8 ccm N (trocken) (16°, 736 mm). — 0,1686 g Subst.: 0,1244 g $BaSO_4$.

$C_{17}H_{22}O_3N_2S$ (334,33)	Ber. C 61,05	H 6,63	N 8,38	S 9,59
	Gef. „ 60,65	„ 6,17	„ 8,73	„ 10,13.

β-Phenyl-propion-amidin-p-toluolsulfonat (XVII).

In ein Gemisch von 14 g β-Phenyl-propionitril[1]) und 7 g absolutem Alkohol werden unter Kühlung von außen mit Eiswasser 7 g trocknes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das Reaktionsgemisch bleibt 24 Stunden im Eisschrank verschlossen stehen, wobei sich der salzsaure Imidoäther ausscheidet (17 g). Davon werden 10 g in 25 ccm absolutem Alkohol gelöst, die vorher mit 6,5 g Ammoniak in der Kälte gesättigt waren. Die Flüssigkeit bleibt 4—5 Tage im Eisschrank stehen, dann wird Ammoniak und Alkohol auf dem Wasserbade entfernt, wodurch beim Erkalten das salzsaure Amidin in groben farblosen Krystallen sich ausscheidet, die nach dem Umkrystallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser bei 174° schmelzen.

0,1684 g Subst.: 0,3600 g CO_2, 0,1094 g H_2O. — 0,1990 g Subst.: 27,2 ccm N (trocken) (16°, 725 mm).

$C_9H_{13}N_2Cl$ (184,62)	Ber. C 58,53	H 7,09	N 15,18	
	Gef. „ 58,32	„ 7,27	„ 15,40.	

Werden äquimolekulare Mengen des soeben erwähnten salzsauren Phenyl-propionamidins und p-Toluolsulfosäure 3 Stunden im Ölbad auf 120° erhitzt, hinterbleibt im Kölbchen das β-Phenyl-propionamidin-p-toluolsulfonat vom Schmelzp. 160°.

0,1662 g Subst.: 0,3670 g CO_2, 0,0954 g H_2O.

$C_{16}H_{20}O_3N_2S$ (320,32)	Ber. C 59,97	H 6,29	
	Gef. „ 60,24	„ 6,42.	

[1]) C. 1925, II, 2276; C. 1926, II, 2566.

Digitized by Google

[Mitteilungen aus dem Chem. Laboratorium der Universität Freiburg i. B.]

(Eingelaufen am 24. Oktober 1928.)

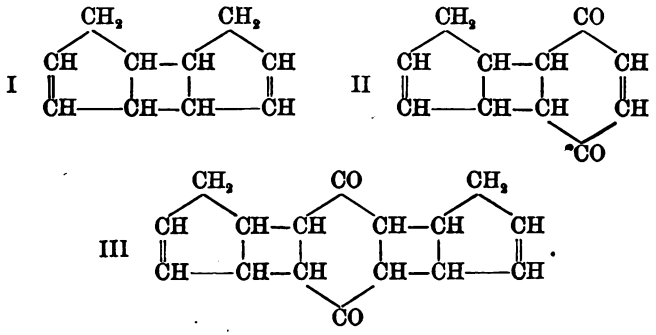
Hochpolymere Verbindungen.

14. Mitteilung.[1])

Über die Konstitution des Dicyclopentadiens;

von *H. Staudinger.*

In einer früheren Mitteilung[2]) wurde nachgewiesen, daß die von Krämer und Spilker[3]) aufgestellte Formel (I) des Dicyclopentadiens seine Eigenschaften gut erklärt, vor allem seine leichte Entpolymerisation. Eine analoge Formel[4]) kann die Eigenschaften der Cyclopentadien-chinone von Thiele und Albrecht[5]) wiedergeben (II, III) und ihren leichten Zerfall in die Komponenten verständlich machen:



Denn in beiden Fällen wird der Tetramethylenring, der, wie in früheren Untersuchungen gezeigt wurde[6]), schon an und für sich zur Spaltung neigt, noch dadurch besonders unbeständig, daß Äthylenbindungen benachbart sind.[7]) In einer

[1]) 13. Mitt. B. 61, 2427 (1928).

[2]) H. Staudinger u. A. Rheiner, Helv. 7, 23 (1924).

[3]) B. 29, 552 (1896).

[4]) Vgl. H. Staudinger, Die Ketene, Stuttgart 1912, S. 59.

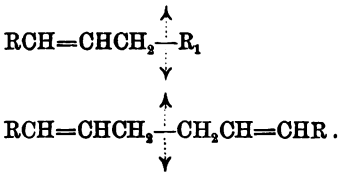
[5]) A. 348, 31 (1906).

[6]) H. Staudinger, Über die Bildung und Spaltung von Vierringen. B. 44, 526 (1911).

[7]) Vgl. Helv. 7, 25 (1924).

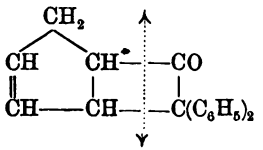
Digitized by Google

Allylgruppe sind die Substituenten bekanntlich besonders locker gebunden, und deshalb tritt hier leicht eine Spaltung ein. Darauf beruht ja der Zerfall des Hexaphenyläthans in Triphenylmethyl und die Spaltung des Kautschuks in Isopren:



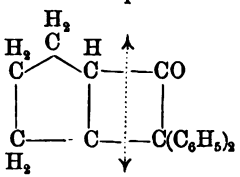
Durch Reduktion wird der Tetramethylenring in obigen Produkten viel beständiger. Das Tetrahydro-dicyclopentadien ist nur schwer spaltbar. Gleiches zeigt sich auch beim Anlagerungsprodukt von Diphenylketen an Cyclopentadien, das analog zu formulieren ist (Formel IV, V), da nachgewiesen wurde, daß Diphenylketen mit einer ganzen Anzahl von Äthylderivaten zu Cyclobutanderivaten (Formel VI) sich zusammenlagert[1]):

Leicht spaltbar



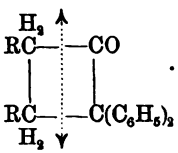
IV

Schwer spaltbar



V

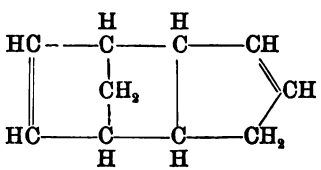
Leicht spaltbar



VI

Alle diese Arbeiten müssen bei der Aufstellung der Formeln von Dicyclopentadien und Cyclopentadienchinonen berücksichtigt werden. Vor kurzem haben O. Diels und K. Alder[2]) andere Formulierungen (VII, VIII, IX) dafür aufgestellt:

VII[3])

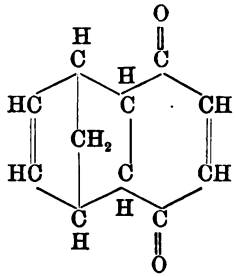


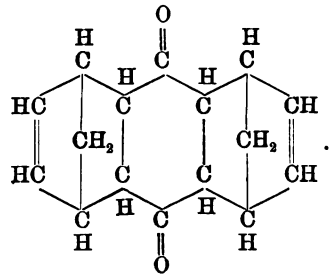
[1]) Vgl. H. Staudinger u. A. Rheiner, Helv. 7, 8 (1924); H. Staudinger u. E. Suter, B. 53, 1092 (1920).

[2]) A. 460, 98 (1928).

[3]) Eine genaue Formel hat Diels nicht angegeben.

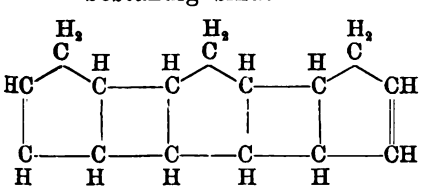
Digitized by Google

VIII 

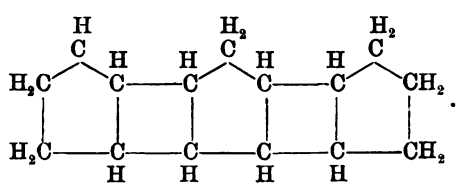
IX 

Sie nehmen also an, daß sich Cyclopentadien in 1,4-Stellung an eine Äthylenbindung anlagert und führen zum Beweis an, daß bei einer ganzen Reihe von Butadienderivaten tatsächlich eine derartige Anlagerung nachgewiesen werden kann.

Wir halten diesen Analogieschluß nicht für zutreffend, denn die leichte Spaltung der Produkte wird durch Formel VII, VIII, IX nicht verständlich, weil ja dann ein Cyclopentanring zerfallen müßte, der bekanntlich viel beständiger ist als der Cyclobutanring. Weiter kann auch mit einer derartigen Formulierung nicht die Bildung von Tri-, Tetra-, Penta- und Polycyclopentadien erklärt werden, die analog wie das Dicyclopentadien gebaut sein müssen, da sie gleiches Verhalten zeigen, also leicht in das monomere Cyclopentadien in der Hitze gespalten werden[1]), während die Hydroprodukte beständig sind:



Leicht spaltbar



Schwer spaltbar

Definitiv wird dann die Frage der Konstitution des Dicyclopentadiens durch die nachfolgende Arbeit von F. Bergel und F. Widmann im Sinne der obigen Formel (I) entschieden.

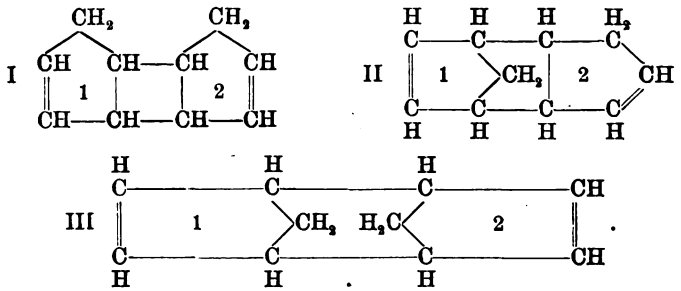
[1]) H. Staudinger u. A. Bruson, A. 447, 97 (1926).

Digitized by Google

Zur Konstitution des Dicyclopentadiens;

von *Franz Bergel* und *Ernst Widmann.*

Nachdem eine Nebenvalenzverknüpfung zwischen den beiden Cyclopentadien von H. Staudinger und seinen Mitarbeitern[1]) im Rahmen ihrer Arbeiten über Dimere und Hochpolymere ausgeschlossen werden konnte, kamen folgende 3 Möglichkeiten der Konstitution in Betracht: Im Falle einer 1,2-Addition Formel I, bei halbseitiger 1,4-Addition Formel II, bei beiderseitiger Formel III:



Hierbei vermochte nur ein abbauender Eingriff in das Molekül die Entscheidung zu bringen, da die leichte Entpolymerisation z. B. zwar einen deutlichen Fingerzeig, nicht aber einen zwingenden Beweis darstellt. Wieland und Bergel[2]) berichteten vor einiger Zeit ausführlich über den Stand der Untersuchungen, die vor allem auf dem Wege des oxydativen Abbaues die Konstitutionsaufklärung erreichen sollten. Es war auf einwandfreie Weise gelungen, abwechselnd die mit 1 und 2 bezeichneten Ringe aufzuspalten, indem man entweder vom Keto-tetrahydro-dicyclopentadien oder vom Glykol des Tetrahydro-dicyclopentadiens ausging. Die so erhaltenen Dicarbonsäuren erwiesen sich als verschieden. Bezeichnet man sie mit A und B, so

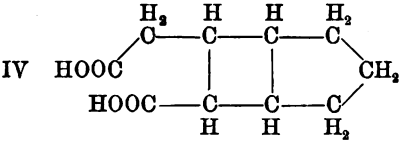
[1]) Vgl. besonders vorausgehende Mitteilung, dann Helv. Act. VII, S. 23; A. 447, 97 (1926); Diss. Rheiner, Zürich 1923; Diss. Bruson, Zürich 1925.

[2]) A. 446, 13 (1926).

Digitized by Google

zeigte A einen Schmelzp. von 200° u. Zers. und Unlöslichkeit in höher siedendem Petroläther, B einen solchen von 133,5° und gute Löslichkeit in Petroläther. Wollte man sich nicht für die *un*symmetrische Konstitution nach Formel II entschließen, die tatsächlich verschiedene Dicarbonsäuren voraussehen läßt, so mußte eine cis-trans-Isomerie vorliegen. Ein bündiger Beweis konnte in der letzten Veröffentlichung nicht erbracht werden. Wir entschlossen uns daher, um diese Frage zu beantworten, die von Hückel und Goth[1]) angegebene Methode der Umlagerung der Ester mit Natriumalkoholat zu versuchen. Die als Grundbedingung geforderte Enolisierbarkeit einer Carboxylgruppe gegen den Ring hin war gemäß IV gegeben.

IV



Nachdem die Dimethylester mit Diazomethan dargestellt waren (der der Säure B war ein farbloses Öl, der der Säure A ein schön krystallisierendes Produkt vom Schmelzpunkt 72,5—73°) wurde mit überschüssigem Natriummethylat verseift. Während B eine Substanz vom Schmelzpunkt 110° ergab, also eine Erniedrigung statt einer Erhöhung des Schmelzpunktes eingetreten war, wurde aus A ein Körper isoliert, der bei 170° unscharf schmolz. Durch höher siedenden Petroläther ließ sich eine nach dem Umkrystallisieren bei 133° schmelzende Säure herauslösen (als Rückstand verblieb eine Substanz, über die weiter unten zu sprechen sein wird), die durch Mischschmelzpunkt und Verbrennung mit der altbekannten Säure 133,5° identifiziert wurde. Durch dieses Resultat war die Frage nach dem Aufbau des Dicyclopentadiens beantwortet. Es mußte eine *symmetrische* Anordnung der Ringe vorliegen. Von den beiden zur Wahl stehenden Formen, der mit einem Vierring (I) und der mit einem Sechsring (II) möchten wir aus den von H. Staudinger in der vorhergehenden Mitteilung

[1]) B. 58, 447 (1925).

Digitized by Google

auseinandergesetzten Gründen trotz der gegenteiligen Ansicht von Diels[1]) der ersteren von vornherein den Vorzug geben. Demnach kann mit der Umlagerung nach Hückel die Konstitutionsaufklärung des Dicyclopentadiens in struktureller Hinsicht als erledigt gelten.

Ganz anders steht es aber mit den räumlichen Verhältnissen. Es sei daran erinnert, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, das Dicyclopentadien selbst, das dem Modell nach mindestens zwei Isomere haben sollte, in mehr als einer Form zu fassen. Das vermeintliche flüssige Dicyclopentadien erwies sich nach den Untersuchungen von Staudinger und Bruson[2]) als ein Gemisch von viel Dicyclopentadien und wenig Tricyclopentadien. Weiterhin sei in diesem Zusammenhang auf das *Keto-dihydro-dicyclopentadien* hingewiesen, das sich trotz sorgfältiger Reinigung immer wieder verflüssigt. Weder die eine noch die andere Tatsache kann außer durch hypothetische Annahmen befriedigend erklärt werden. Genau so wenig kommt man mit den zahlreichen Dicarbonsäuren zurecht. Denn außer den beiden bisher genannten sind im Laufe unserer Untersuchungen folgende untereinander stereoisomere isoliert worden: Die durch Umlagerung der Säure A (200°) erhaltene Mischsäure gab außer der erwünschten Säure B noch eine bei 178° schmelzende, die bei weiterer Veresterung und Umlagerung in einigen Wiederholungen ein absolut nicht krystallisierendes saures Produkt ergab. Die gleiche Säure (C) wurde ein zweites Mal auf einem anderen Wege erhalten. Oxydiert man das Keto-tetrahydro-dicyclopentadien statt mit Salpetersäure (wobei die Säure A entsteht) in alkalisch wäßriger Suspension mit Kaliumpermanganat, so erhält man in guter Ausbeute eine Dicarbonsäure $C_{10}H_{14}O_4$, die bei 232° ohne Zersetzung schmilzt, einen Dimethylester vom Schmelzp. 78° gibt und bei der Umlagerung allein die Säure C liefert. Diese Säure D ist also nur durch die Änderung des Oxydationsmittels und des Reaktionsmediums entstanden. Die Hoffnung, vom Dihydro-dicyclopentadien

[1]) A. **443**, 242 (1925); A. **460**, 98 (1928). [2]) a. a. O.

Digitized by Google

aus sie durch analoge Oxydation zu erreichen, trog, es bildete sich in sehr guter Ausbeute nur die altbekannte Säure B. Griff man der Vollständigkeit halber hier zur Salpetersäureoxydation, so bekam man eine nicht krystallisierende saure Substanz in die Hand, die zwar zum Unterschied von der Säure B in Petroläther nicht löslich war, aber auch über ein Bleisalz nicht gereinigt werden konnte. Eine Deutung dieser komplizierten Verhältnisse in allen Einzelheiten hier geben zu wollen, würde zu weit führen. Jedenfalls ist man gezwungen, für das Dicyclopentadien eine strukturell symmetrische, räumlich aber unsymmetrische Konstitution anzunehmen, etwa durch die Verdrillung eines der Fünfringe, und so die Dicarbonsäuren erstens als cis-trans-Isomere (A und B) und zweitens als verschieden durch die Art der räumlichen Ringverknüpfung anzusprechen. Es sei auf diesbezügliche Versuche in der Dissertation von E. Widmann, Freiburg 1928, hingewiesen.

Eine sehr befriedigende Ergänzung zu diesem Kapitel der Aufoxydation einer Doppelbindung im Dicyclopentadien hätte eine gelungene Aufsprengung beider Doppelbindungen zu einer Tetracarbonsäure gegeben. Diese Tetracarbonsäure mußte mit einer der von Guthzeit[1]) und später von P. E. Verkade[2]) beschriebenen Biglutaconsäuren V identisch sein. Waren nun die Verhältnisse schon bei der einfachen Oxydation schwierig zu beherrschen, so trafen wir bei dieser neuen Versuchsreihe auf noch Unerfreulicheres. Nach den früheren Erfahrungen[3]) bei der Totaloxydation des Dicyclopentadiens sollte von vornherein nur die Umsetzung zum Ziele führen, die mit einer bereits stark mit Sauerstoff bepackten Ausgangssubstanz sich vollzog. Wir stellten daher das schon von Wieland[4]) beschriebene Dioxyd her, aus dem durch milde Hydratation ein Diglykol VI, eine nicht krystallisierende, stark hygroskopische Verbindung, erhalten wurde. Ferner wurde vom Keto-dihydro-dicyclo-

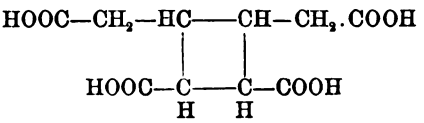
[1]) J. pr. 80 (2), 416 (1909). [2]) C. 1920, I, 799.

[3]) Vgl. Diss. Schwarz, München 1913, S. 29; Diss. Rheiner, Zürich 1923, S. 16.

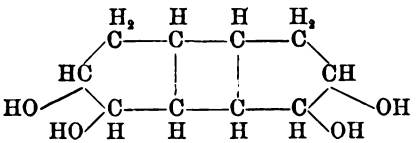
[4]) a. a. O.

Digitized by Google

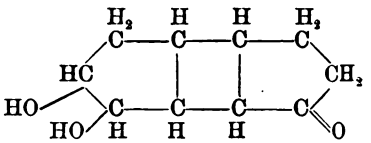
V



VI



VII



pentadien mittels Benzopersäure das Oxyd bereitet, das in schlechter Ausbeute ebenfalls ein sirupöses Glykol VII lieferte. Bei der Oxydation aller dieser Substanzen mit den verschiedensten Oxydationsmitteln in den verschiedensten Lösungen und in Suspensionen vermochten wir immer nur einen wasserlöslichen, in Äther unlöslichen sauren Sirup zu fassen, der niemals zur Krystallisation gebracht werden konnte. Manchmal trat etwas Oxalsäure auf. Dargestellte Bleisalze stimmten in ihren analytischen Daten, berücksichtigt man die schlechte Reinigungsmöglichkeit, verhältnismäßig gut auf eine Tetracarbonsäure. Ein Silbersalz zeigte beim Erhitzen eine eigenartige Verpuffungserscheinung, die Guthzeit auch bei seinen Biglutaconsäuren beobachtet hat. Als wir, vor allem auch wegen der Notwendigkeit eines größeren Ansatzes, unsere Erfahrungen nochmals auf die Totaloxydation des Dicyclopentadiens anwendeten, erhielten wir, abgesehen von Nebenprodukten, wieder eine ätherunlösliche saure Substanz, deren saures Bleisalz auf eine Tetracarbonsäure hinwies. War eine wohldefinierte krystalline Verbindung auch nicht erreicht worden, so kann man doch mit großer Wahrscheinlichkeit von den Eigenschaften der erhaltenen sauren Verbindungen (Ätherunlöslichkeit, Wasserlöslichkeit, Bleisalze) auf ähnliche Körper wie die von Guthzeit und Verkade beschriebenen schließen, besonders da eine entsprechende 1,2,4,5-Cyclohexan-tetracarbonsäure [1] *leicht* ätherlöslich sein müßte.

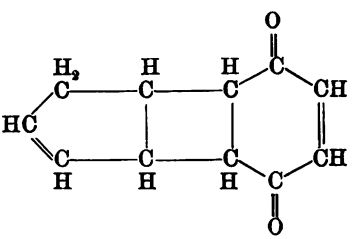
Damit ist aber die von Diels [2] auch neuerlich wieder

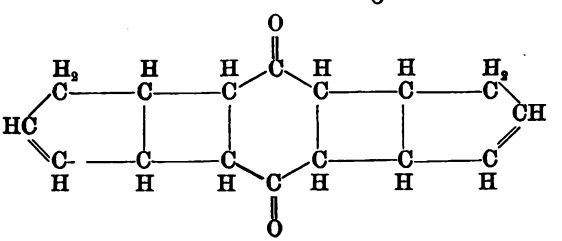
[1] C. **1903**, II, 201, 439.

[2] A. **443**, 242 (1925); **460**, 98 (1928).

Digitized by Google

verfochtene ausnahmslose 1,4-Addition des Cyclopentadiens nicht mehr allgemein gültig. Er konnte beweisen, daß der Azodicarbonester in 1,4-Stellung an das Cyclopentadien herantritt. Bei allen anderen Produkten aber schließt er nur von dieser Tatsache und den ähnlichen Verbindungen des Butadiens auf eine endomethylenartige Konstitution. Bevor seine Veröffentlichung erschienen war, hatten wir uns aus naheliegenden Gründen auch mit den bereits von Albrecht[1]) beschriebenen Chinon-Anlagerungsprodukten, Cyclopentadien-chinon und Di-cyclopentadien-chinon, beschäftigt. Die Angaben von Diels über eine vollständige Reduktion des Di-cyclopentadien-chinons bis zu einem Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{24}$ und damit die Unhaltbarkeit der Formel von Albrecht können wir bestätigen. Dagegen differieren die Schmelzpunkte sowohl des Tetrahydro-monocyclopentadien-chinons als auch des Tetrahydro-di-cyclopentadien-chinons erheblich von dem von ihm angegebenen. Abgesehen von dieser vielleicht durch Stereomerie erklärbaren Tatsache, sind wir nicht geneigt, die beiden Körper als Endomethylenverbindungen zu formulieren, vielmehr schreiben wir ihnen folgende, dem Dicyclopentadien nahestehende Formelbilder zu:





[1]) A. 348, 31 (1906).

Digitized by Google

Denn wir vermochten neuerlich den scharfen Beweis ihrer leichten Aufspaltbarkeit in Chinon und Cyclopentadien zu geben. Die hydrierten Produkte dagegen ließen sich unter den gleichen Bedingungen nicht mehr zertrümmern. Der Schluß, den H. Staudinger in der vorhergehenden Mitteilung bei derartigen Verbindungen zieht, daß nämlich nur eine Cyclobutanformel diesen Verhältnissen entspricht, halten wir für durchaus zwingend. Erst wenn nachgewiesen werden kann, daß die tatsächlich durch 1,4-Addition entstandenen Butadienderivate dieselben Zersetzungsverhältnisse aufweisen, können terpenartige Endomethylenformeln auch für die Cyclopentadienabkömmlinge in Betracht gezogen werden. Allerdings würde dann das Dicyclopentadien, das nach dem oben Gesagten ein Vierring-Derivat ist, aus dieser Reihe herausfallen.

Versuche.

Umlagerung der Säure A nach Hückel und Goth.

Dimethylester. 1 g der Säure[1]) wird in absolutem Äther gelöst und mit der entsprechenden Menge Diazomethan in Äther versetzt (0,45 g). Nach einiger Zeit wird der Äther im Vakuum abgedampft. Das zurückbleibende methylierte Produkt läßt sich aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisieren. Man erhält sehr wohl ausgebildete Nädelchen vom Schmelzp. 72,5—73°.

3,267 mg Subst.: 7,61 mg CO_2, 2,33 mg H_2O.

$C_{12}H_{16}O_4$ (226)	Ber. C 63,71	H 7,96
	Gef. „ 63,53	„ 7,98.

Umlagerung. 0,5 g des Esters werden mit der Lösung von 0,5 g Natrium in 15 ccm absolutem Methylalkohol einige Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Lösung trübt sich alsbald unter Abscheidung eines Natriumsalzes. Die Hauptmenge des Alkohols wird abgedampft, dann wird mit etwas Wasser versetzt und ausgeäthert, um etwaige Schmieren zu entfernen. Der wäßrige Rückstand wird auf dem Wasserbade eingeengt, die Lösung mit verdünnter Salzsäure kongo-

[1]) Dargestellt nach A. **446**, 24 (1926).

Digitized by Google

sauer gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die aus dem Äther erhaltene Rohsäure wird aus Wasser umkrystallisiert; es wird ein Produkt vom unscharfen Schmelzp. 170° gewonnen. Diese Säure wird dann mit Petroläther vom Siedep. 90°—115° extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und Umkrystallisieren aus Wasser wird daraus eine Säure isoliert (0,1 g), die einen scharfen Schmelzpunkt von 133° aufweist, ein Mischschmelzpunkt mit der Säure B zeigt ebenfalls 133°.

3,648 mg Subst.: 8,100 mg CO_2, 2,230 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber.	C 60,60	H 7,07
	Gef.	„ 60,55	„ 6,84.

Der bei der Extraktion verbleibende Rückstand zeigt jetzt einen scharfen Schmelzpunkt von 178°. Eine nochmalige Veresterung ergibt einen öligen Körper, der bei 120°/15 mm siedet. Seine Umlagerung analog der vorigen liefert aber nur harzige, nicht krystallisierende saure Produkte.

Versuch einer Umlagerung der Säure B.

1 g der Säure B wird in absolutem Äther gelöst und mit der entsprechenden Menge Diazomethan in Äther (0,45 g) versetzt. Nach einiger Zeit wird abdestilliert. Es bleibt der Ester als öliges Produkt zurück. Der Siedepunkt liegt bei 134°/13 mm. Dieser Ester wird nun mit 0,5 g Natrium in 15 ccm Methylalkohol einige Stunden am Rückflußkühler gekocht und danach so wie bei der Säure A aufgearbeitet. Man erhält einen festen Körper, der überraschenderweise nach dem Umkrystallisieren aus Wasser einen Schmelzpunkt von nur 110° zeigt. Eine weitere Untersuchung ist nicht vorgenommen worden.

Die Dicarbonsäure D (Schmelzp. 232°).

3 g Keto-tetrahydro-dicyclopentadien werden in Wasser suspendiert, in dem 2 g Ätznatron gelöst sind. Unter Schütteln werden dann nach und nach 16 g Kaliumpermanganat in nicht zuviel Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich anfänglich stark. Nach einigen Tagen wird aufgearbeitet. Der Braunstein wird in der vorher angesäuerten Lösung mit schwefliger Säure gelöst und das Ganze ausgeäthert. Der Äther wird mit Sodalösung ausgeschüttelt, die Säure durch Ansäuern und Aus-

Digitized by Google

äthern daraus gewonnen. Sie bleibt nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers in einer Ausbeute von 60 Proc. d. Th. zurück. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser zeigt sie den Schmelzpunkt von 232° ohne Zersetzung. Mischschmelzpunkt mit der Säure A 220—225° unscharf, mit der Säure B um 200° (Sinterung bei 170°).

3,933 mg Subst.: 8,765 mg CO_2, 2,553 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber.	C 60,60	H 7,07
	Gef.	„ 60,78	„ 7,25.

Titration: 0,0627 g Subst.: 5,1 ccm 0,1198 n-NaOH.

Äquivalent	Ber. 99	Gef. 96.

Umlagerung der Säure D nach Hückel und Goth.

Dimethylester. 1 g der Säure wird mit Diazomethan genau so wie die Säure A methyliert. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Methylalkohol erhält man sehr schön ausgebildete Nädelchen vom Schmelzp. 77,5—78°.

3,644 mg Subst.: 8,510 mg CO_2, 2,510 mg H_2O.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226)	Ber.	C 63,71	H 7,96
	Gef.	„ 63,69	„ 7,71.

Umlagerung. 0,5 g des Esters werden zu einer Lösung von 0,5 g Natrium in 15 ccm absolutem Methylalkohol gegeben und während 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Alsdann wird genau so wie bei der oben beschriebenen Umlagerung aufgearbeitet. Die gewonnene Säure schmilzt nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser scharf bei 178°, bei genau derselben Temperatur, bei der ein Teil der umgelagerten Säure A schmilzt. Durch Petroläther läßt sich nichts daraus extrahieren.

1,483 mg Subst.: 3,285 mg CO_2, 0,979 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber.	C 60,60	H 7,07
	Gef.	„ 60,41	„ 7,39.

Eine weitere Methylierung dieser Säure C ergibt den gleichen öligen Ester, wie er für die 178° Säure, erhalten aus der Säure A, schon beschrieben ist. Ein Umlagerungsversuch führt genau so wie dort nur zu harzigen sauren Produkten.

Digitized by Google

Vereinfachte Darstellung der Säure B.

Als Ausgangsmaterial wird das von Staudinger und Rheiner hergestellte Dihydro-dicyclopentadien benutzt. Der Schmelzpunkt dieser campherähnlichen Substanz liegt bei 57°. Dieses Dihydroprodukt wird in stabilem Aceton gelöst und ein kleiner Überschuß der berechneten Menge Kaliumpermanganat in Aceton zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich ziemlich stark. Nach etwa 2 Stunden ist die Oxydation beendet. Man verdünnt mit Wasser und löst den Braunstein mit schwefliger Säure auf. Die gebildete Säure und etwas unverändertes Dihydro-dicyclopentadien werden mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird mit Sodalösung ausgeschüttelt, die Sodalösung angesäuert und die freie Säure ausgeäthert. In dem ursprünglichen Äther findet sich etwas unverändertes Ausgangsmaterial. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Säureäthers erhält man die Säure B in einer Ausbeute von 70—80 Proc. d. Th. Sie hat nach dem Umkrystallisieren den genauen Schmelzp. 133,5° und gibt mit der über die Glykole hergestellten Säure keine Depression.

Versuch der Oxydation des Dihydro-dicyclopentadiens mit Salpetersäure.

Genau wie die Oxydation des hydrierten Ketons[1]) wird dieser Versuch angesetzt: 0,5 g Dihydro-dicyclopentadien werden in einem Schliffkölbchen am Rückflußkühler mit 5 ccm konzentrierter und 2 ccm roter rauchender Salpetersäure 2 Stunden erhitzt; gleich am Anfang tritt eine sehr heftige Oxydationswirkung ein. Nach dem Eindunsten der Salpetersäure im Exsiccator bleiben harzige Produkte zurück, die nach verschiedentlichem Umlösen aus Wasser nicht zur Krystallisation gebracht werden können. Sie sind ätherlöslich, in Petroläther unlöslich. Diese saueren Produkte werden in Methylalkohol gelöst und dann wird eine methylalkoholische Lösung von Bleiacetat hinzugegeben. Das entstandene Bleisalz wird in wäßriger Suspension mit Schwefelwasserstoff behandelt. Nach dem Abfiltrieren des Schwefelbleis kann man aus dem Wasser nur dieselben harzigen Produkte erhalten. Eine Verbrennung gibt infolge der schlechten Reinigungsmöglichkeit kaum annähernde Werte für eine Dicarbonsäure (Ber. C 60,60, H 7,07. Gef. C 54,25, H 6,84).

[1]) Vgl. A. **446**, 24 (1926).

Digitized by Google

Dicyclopentadien-dioxyd.

Die Darstellung dieser Verbindung ist bereits von Wieland[1]) beschrieben.[2]) Die dazu nötige Benzoepersäure wird aber nach folgendem Verfahren gewonnen: 50 g 30-proc. Wasserstoffsuperoxyd werden in einer Stöpselflasche von 1 Liter Inhalt mit 150 ccm Wasser vermischt und sehr gut gekühlt. 35 g NaOH in 190 ccm Wasser werden nach ebenfalls guter Kühlung hinzugefügt und das ganze auf eine Temperatur von etwa − 5° gebracht. Danach werden 80 g Benzoylchlorid in 100 ccm Äther in Portionen von 10—20 ccm nach und nach hinzugefügt, wobei jeweils sehr kräftig geschüttelt wird, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Es empfiehlt sich, zwischendurch öfters Eisstückchen einzuwerfen. Als Nebenprodukt entsteht Dibenzoylperoxyd, das nach Beendigung der Reaktion durch Filtration durch ein Koliertuch abgetrennt wird. Nach dem Ansäuern mit 2 n eiskalter Schwefelsäure bis kongosauer wird die Persäure mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich ihr Wirkungswert bestimmt. Ausbeute 60—70 Proc. d. Th.

Das Dioxyd, das ohne sichtlichen Grund in wechselnder Ausbeute (20—40 Proc.) neben dem Monoxyd erhalten wird, zeigt einen Schmelzpunkt von 187° (Wieland und Schepp 165°).

0,1427 g Subst.: 0,3940 g CO_2, 0,0985 g H_2O.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164)	Ber.	C 73,23	H 7,32
	Gef.	„ 73,02	„ 7,40.

Dihydro-dicyclopentadien-oxyd.

Um festzustellen, ob das aus Dihydro-dicyclopentadien mit Benzoepersäure erhaltene Derivat mit dem zuerst oxydierten und dann hydrierten Derivat identisch ist, werden 2 g Monoxyd in 10 ccm abs. Äther gelöst, mit 0,2 g Platinoxyd versetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb 2 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet Das hydrierte Produkt siedet bei 98—100°/15 mm. Aus wäßrigem Methylalkohol umkrystallisiert, zeigt es einen Schmelzpunkt von 98°.

Ein Mischschmelzpunkt mit dem von Wieland und Bergel hergestellten Körper zeigt ebenfalls 98°. Wieland und Bergel geben den Schmelzpunkt zu 91,5° an.

Diglykol des Tetrahydro-dicyclopentadiens (VI).

Nach mehreren schlecht verlaufenden Versuchen im Bombenrohr werden 0,4 g Dioxyd mit Wasser und 2 bis 3 Tropfen verdünnter Salzsäure einige Stunden am Rück-

[1]) a. a. O.

[2]) Vgl. Bergmann u. Witte, D.R.P. 409779, ebenso C. 1925, I, 1911.

Digitized by Google

flußkühler erhitzt. Das Wasser wird im Vakuum eingedampft, es bleibt als Rückstand ein gelblich gefärbtes Harz, das nicht destillabel und sehr hygroskopisch ist. Zur Reinigung wird es mit Äther gewaschen, in dem es unlöslich ist. Nach mehrtägigem Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 80° im Hochvakuum liefert eine Verbrennung:

3,715 mg Subst.: 8,200 mg CO_2, 2,580 mg H_2O.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200)	Ber.	C 60,00	H 8,00
	Gef.	„ 60,19	„ 7,77.

Es gelingt nicht mit Benzoylchlorid, mit p-Nitrobenzoylchlorid und mit Antrachinon-β-carbonsäurechlorid ein krystallisierendes Derivat herzustellen.

Keto-tetrahydro-dicyclopentadien-oxyd $C_{10}H_{12}O_2$.

2 g Keto-dihydro-dicyclopentadien werden mit 3,5 g Benzoepersäure in Chloroform versetzt und bis zum Ausbleiben der Jodreaktion stehen gelassen. Die Lösung wird mit Soda ausgeschüttelt und getrocknet. Aus dem Abdampfungsrückstand läßt sich das oxydierte Keton durch Destillation gewinnen. Es siedet bei 145°/13 mm, sein Schmelzpunkt ist 115°. Ausbeute 80—90 Proc. d. Th.

3,879 mg Subst.: 10,380 mg CO_2, 2,550 mg H_2O.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164)	Ber.	C 73,2	H 7,32
	Gef.	„ 72,98	„ 7,36.

Glykol des Keto-tetrahydro-dicyclopentadiens (VII).

1 g Ketonoxyd wird mit 20 ccm Wasser und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure am Rückflußkühler während 2 Stunden gekocht. Nach dem Abdestillieren des Wassers im Vakuum bleibt ein gelblicher Sirup zurück, der sich nicht destillieren läßt.

3,261 mg Subst.: 7,735 mg CO_2, 2,160 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182)	Ber.	C 65,9	H 7,69
	Gef.	„ 64,71	„ 7,41.

Oxydationsversuche zur Darstellung einer Tetracarbonsäure $C_{10}H_{12}O_8$.

Oxydation des Diglykols. 1 g Diglykol, in Wasser gelöst, wird entweder mit oder ohne Zusatz von Ätznatron mit etwas mehr als der

Digitized by Google

berechneten Menge Kaliumpermanganat oxydiert. Nach einiger Zeit wird der abgeschiedene Braunstein mit schwefliger Säure gelöst, die saure wäßrige Lösung mit Äther extrahiert, aus dem kaum etwas isoliert werden kann. Darauf dampft man das Wasser im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand mit absolutem Äthylalkohol oder Aceton. Daraus läßt sich ein harziges saures Produkt gewinnen, das absolut nicht krystallisiert und das in methylalkoholischer Lösung mit Bleiacetat ein amorphes Bleisalz liefert. Nach dem Auskochen mit Methylalkohol und Wasser wird das Salz zur Verbrennung gebracht.

3,754 mg Subst.: 2,580 mg CO_2, 0,90 mg H_2O.

$C_{10}H_8O_8Pb_2$ (670)	Ber. C 19,1	H 1,19
	Gef. „ 18,74	„ 2,68.

Oxydation des Dioxyds. 0,5 g Dioxyd werden mit einem kleinen Überschuß von Kaliumpermanganat in der Siedehitze in wäßriger Suspension oxydiert. Der abfiltrierte Braunstein wird gut ausgewaschen und die Filtrate auf dem Wasserbade eingeengt. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wird im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und mit absolutem Alkohol oder Aceton extrahiert. Der Rückstand besteht wieder aus einem fast farblosen sauren Sirup, der auch nach längerer Zeit nicht krystallisiert. 0,5 g Dioxyd werden mit 1 ccm konz. und 1 ccm verdünnter Salpetersäure oxydiert. Es wird $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Eindunsten der Salpetersäure bleiben saure Harze zurück, die auch über ein Natriumsalz ihren Habitus nicht verändern.

Oxydation des Ketonoxyds. 1 g Substanz wird mit 1 ccm roter rauchender und 2 ccm konz. Salpetersäure umgesetzt. Die Oxydation geht lebhaft vor sich. Nach dem Eindunsten wird der erhaltene Sirup mit Bleiacetat in Methylalkohol versetzt. Das gewonnene Bleisalz wird mit Schwefelwasserstoff entbleit. Die Lösung gibt nach dem Einengen auf dem Wasserbad wieder die sauren Harze. Einige Kryställchen erweisen sich als Oxalsäure. Ein Teil wird wieder in ein Bleisalz, ein anderer in ein Silbersalz verwandelt. Bei einem Versuch den Silbergehalt des letzteren zu bestimmen, verpufft die Substanz lebhaft bei etwa 60°. Das Bleisalz gibt infolge des unvermeidbaren Gehaltes an Oxalsäure nur annähernde Werte für eine Tetracarbonsäure.

Oxydation des Dicyclopentadiens. 10 g Dicyclopentadien werden in stabilem Aceton gelöst und mit 64 g Kaliumpermanganat, ebenfalls in Aceton gelöst, tropfenweise unter guter Kühlung versetzt. Nachdem der größte Teil hinzugegeben ist, kann man die stockende Oxydation durch einige Kubikzentimeter Wasser wieder in Gang bringen. Am Ende wird mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, der Braunstein abfiltriert und gut mit Aceton ausgewaschen. Das ziemlich stark gefärbte Aceton wird im Vakuum fast völlig entfernt, der Rest mit Sodalösung neutralisiert und zur Trockne verdampft. Nach neuerlichem

Digitized by Google

Ansäuren und Eindunsten im Exsiccator wird der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert. Das extrahierte Harz wird durch Lösen in Wasser von wasserunlöslichen Begleitsubstanzen, auch saurer Natur, befreit und mit einer wäßrigen Lösung von Bleiacetat als Bleisalz gefällt. Es entsteht ein in Natronlauge lösliches, in Wasser und Alkohol unlösliches saures Bleisalz einer Tetracarbonsäure.

3,857 mg Subst.: 6,30 mg CO_2, 0,84 mg G_2O.

$C_{10}H_{10}O_8Pb$ (465)	Ber. C 25,8	H 2,15
	Gef. „ 25,66	„ 2,44.

Nach dem Zersetzen mit Schwefelwasserstoff, läßt sich aus Wasser wie bei allen anderen Versuchen nur die sirupöse Säure zurückgewinnen.

Tetrahydro-cyclopentadien-chinon.

4 g Mono-cyclopentadien-chinon werden mit 0,15 g Platinoxyd in 20 ccm Chloroform hydriert. Sie benötigen 1150 ccm Wasserstoff zur völligen Absättigung der beiden Doppelbindungen. Weitere 30 ccm werden für den Katalysator gebraucht. Nach 20 Minuten sind 900 ccm aufgenommen, nach $1^1/_2$ Stunden 1170 ccm. Der hydrierte Körper wird aus gew. Alkohol umkrystallisiert. Er ist gegen Brom und Permanganat beständig. Nach 2 maligem Umkrystallisieren schmilzt er bei 246°. Er krystallisiert in weißen Blättchen.

0,1416 g Subst.: 0,3860 g CO_2, 0,0965 g H_2O.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178)	Ber. C 74,16	H 7,86
	Gef. „ 74,32	„ 7,64.

Mit Hydroxylamin-chlorhydrat entsteht ein bei 218° unter Zersetzung schmelzendes Produkt, das aber den Verbrennungen nach weder ein Mono- noch ein Di-Oxim sein kann.

Tetrahydro-di-cyclopentadien-chinon.

5 g Di-cyclopentadien-chinon werden in 20 ccm Chloroform mit 0,2 g Platinoxyd zur Hydrierung gebracht. Es sind 1040 ccm für die beiden Doppelbindungen und 40 ccm Wasserstoff für den Katalysator nötig. Die Hydrierung geht quantitativ in einer Stunde vor sich. Die hydrierte Substanz krystallisiert in weißen Blättchen aus Alkohol und hat einen Schmelzpunkt von 251° (ohne Zers.)

Digitized by Google

0,1425 g Subst.: 0,4110 g CO_2, 0,1040 g H_2O.

$C_{16}H_{20}O_2$ (244)	Ber. C 78,70	H 8,3
	Gef. „ 78,94	„ 8,18.

Durch Umsetzung mit überschüssigem Hydroxylaminchlorhydrat und Natriumacetat in Alkohol und etwas Wasser entsteht nur ein Monoxim, das bei 247° schmilzt. Selbst nach längerer Einwirkung läßt sich kein Dioxim erhalten.

3,907 mg Subst.: 10,580 mg CO_2, 2,820 mg H_2O.

$C_{16}H_{21}O_2N$ (259)	Ber. C 74,1	H 8,2
	Gef. „ 73,85	„ 8,08.

Reduktion des Tetrahydro-di-cyclopentadien-chinons nach Clemmensen.

10 g des hydrierten Produktes werden mit 60 g verquecksilbertem Zink und 120 ccm Salzsäure (1 Teil konzentrierte und 2 Teile Wasser) in einem Schliffkolben mit Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach etwa 1 Stunde fügt man noch 20 ccm konz. Salzsäure hinzu und hält die Reaktion 5 Stunden im Gang. Nach dem Abkühlen wird ausgeäthert, der Äther getrocknet, verdampft und der Rückstand einer fraktionierten Destillation unterworfen. Die bei 155—157°/15 mm übergehende ölige Fraktion (2 g), die einen terpenartigen Geruch besitzt, gibt nach dem sorgfältigen Trocknen die Analysenwerte des perhydrierten Ausgangsproduktes:

3,246 mg Subst.: 10,560 mg CO_2, 3,223 mg H_2O.

$C_{16}H_{24}$ (216)	Ber. C 88,89	H 11,11
	Gef. „ 88,73	„ 11,12.

Zersetzung des Di-cyclopentadien-chinons.

2 g werden in ein kleines Destillationskölbchen gebracht und über den Schmelzpunkt rasch erhitzt. Das Dicyclopentadien-chinon spaltet sich dabei in seine Komponenten zurück. Das Chinon wird, abgesehen vom typischen Geruch, dadurch nachgewiesen, daß es in schwefliger Säure aufgefangen, zu Hydrochinon wird, das einen Mischschmelzpunkt mit reinem Hydrochinon von 170° gibt. Das

Digitized by Google

Cyclopentadien wird durch seine Überführung in Diphenylfulven charakterisiert. Der rote Körper läßt sich nur schwer isolieren, kann aber auf Grund seiner Farbe und Reaktion (mit Schwefelsäure und Eisessig Grünfärbung) als solches erkannt werden. Das Tetrahydro-di-cyclopentadien-chinon läßt sich nicht unter diesen Bedingungen aufspalten.

Röntgenuntersuchung der polymeren Cyclopentadiene;

von *J. Hengstenberg.*

Die Röntgenuntersuchung von Polymerisationsprodukten hat es bisher schon in einigen Fällen ermöglicht [1]), chemisch wichtige Ergebnisse über Molekülgröße oder Polymerisationsgrad zu stützen oder zu bestätigen. Beim Vergleich von Debye-Diagrammen der verschiedenen Polymerisationsstufen des Formaldehyds z. B. kann man feststellen, daß einige starke Ringe bei allen Produkten der Polymerisationsreihe nach Lage und Intensität unverändert bleiben. Diese Ringe, bzw. die aus ihnen berechneten Netzebenen-Abstände sind ein Maß für die seitlichen Entfernungen der Moleküle. Bei allen Verbindungen, die langgestreckte Moleküle bilden, bei denen also die Polymerisation in einer Richtung stattfindet, treten überdies noch Ringe mit kleinerem Durchmesser, also Netzebenen mit ziemlich großem Abstand auf, die die Länge des Moleküls messen, die sich mit dem Polymerisationsgrad ändert. Ziemlich bestimmte Aussagen lassen sich machen, wenn man beweisen kann, daß die zwei verschiedenen Arten von Ringen wirklich zu aufeinander senkrechten Ebenen gehören, was durch Aufnahmen von Einkrystallen oder gerichteten Krystallitaggregaten möglich ist.

[1]) Vgl. H. Staudinger, H. Johner, R. Signer, G. Mie und J. Hengstenberg, Ph. Ch. 126, 425 (1927). Ferner J. Hengstenberg, Ann. d. Ph. 84, 245 (1927).

Digitized by Google

Von den polymeren Cyclopentadienen wurden zunächst Debye-Scherrer-Aufnahmen gemacht Die Ablenkungswinkel der stärksten Linien und die zugehörigen Netzebenen-Abstände sind mit 1-proc. Genauigkeit für das Tri-, Tetra- und Poly-Cyclopentadien [1]) in der folgenden Tabelle angegeben.

I. *Tri-Cyclopentadien.*

Nr.	Intensität:	$\vartheta/2$:	Å.:
1	stark	5,38	7,7
2	sehr stark	8,33	5,30
3	stark	9,16	4,84
4	schwach	9,86	4,48
5	sehr schwach	10,8	4,12
6	stark	11,7	3,79
7	sehr schwach	12,64	3,53
8	mittel	14,5	3,08
9	stark	16,95	2,64

II. *Tetra-Cyclopentadien.*

Nr.	Intensität:	$\vartheta/2$:	Å.:
1	stark	4,17	10,5
2	sehr stark	8,31	5,31
3	mittel	11,1	4,0
4	stark	11,45	3,88
5	mittel	12,82	3,48
6	„	14,5	3,08
7	„	17,05	2,63
8	schwach	18,05	2,48
9	„	21,5	2,1
10	„	25,7	1,78

III. *Poly-Cyclopentadien.*

Nr.	Intensität:	$\vartheta/2$:	Å.:
1	sehr stark	8,31	5,31
2	schwach	11,45	3,88
3	„	12,7	3,50
4	„	14,55	3,07
5	„	16,85	2,65

Das Penta-Cyclopentadien ist zur Röntgenuntersuchung nicht geeignet, weil auf der Aufnahme nur zwei schwache, sehr unscharfe Interferenzen vorhanden sind, die auch beim Poly-Cyclopentadien auftreten. Die Unschärfe und geringe Intensität hat ihren Grund in der Kleinheit der Krystallite. Versuche von Herrn Dr. Johner, durch bessere Krystallisationsbedingungen größere Krystalle zu erhalten, waren ohne Erfolg.[2])

[1]) Eine Untersuchung des Dicyclopentadiens ist im Gang.

[2]) Das Penta-Cyclopentadien verhält sich beim Umkrystallisieren sehr merkwürdig; es fällt außerordentlich voluminös aus. Der Niederschlag besteht also aus sehr kleinen Krystalliten. Möglicherweise ist das Produkt nicht ganz rein, event. ein Gemisch von Isomeren. Staudinger.

Digitized by Google

Beim Vergleich der Netzebenen-Abstände von Tri-, Tetra- und Poly-Cyclopentadien fällt auf, daß für die am stärksten reflektierende Ebene der Abstand bei allen Produkten derselbe ist (5,3 Å.). Ebenso haben schwächere Linien dieselbe Lage und ähnliche Intensitäten. Dies bedeutet im Sinne der oben erwähnten Auffassung, die an den Polyoxymethylenen entwickelt und geprüft worden ist, daß die seitlichen Abstände der Moleküle in allen Fällen gleich sind. Der Hauptunterschied der Diagramme liegt in dem Durchmesser der innersten Ringe bei Tri-C. und Tetra-C. Der dazu gehörige Netzebenen-Abstand ist 7,7 Å. bzw. 10,5 Å. Beim Poly-Cyclopentadien ist kein innerer Ring vorhanden, was genau wie im analogen Fall der Polyoxymethylene dadurch zu erklären ist, daß ein Gemisch von höheren Polymeren vorliegt. Betrachten wir diese beiden Werte als die Moleküllängen, so erhalten wir für die Größe eines Cyclopentadien-Ringes ohne doppelte Kohlenstoffbindung 10,5 Å. — 7,7 Å. = 2,8 Å. Da das Tri-Cyclopentadien 7,7 Å. lang ist, beanspruchen die beiden äußeren Ringe $\frac{7,7 - 2,8}{2}$ Å. = 2,45 Å.[1])

Vom Tetra-Cyclopentadien ließen sich durch Sublimation an ein gekühltes Glasplättchen sehr kleine 0,1 mm dünne blättchenförmige Einkrystalle herstellen. Nimmt man diese so auf, daß die Blättchenebene senkrecht zur Drehachse der Kamera steht, erhält man im Äquator die Reflexe der reflektierenden Ebene 5,3 Å., *senkrecht* dazu die der Ebene 10,5 Å. Die zu unseren obigen Schlüssen notwendigen Voraussetzungen sind demnach erfüllt. Eine weitere Kontrolle für die Orthogonalität des Elementarkörpers liefert der Vergleich des aus dem Molekulargewicht und der Dichte einerseits und aus Röntgendaten andererseits berechneten Volumens. Das Verhältnis beider Volumina muß eine ganze Zahl sein. Zur Berechnung ist die Kenntnis der Krystallsymmetrie notwendig. Nun zeigen die Krystalle im Polari-

[1]) Nimmt man sie nicht gegeneinander geneigt an, so läßt sich die Differenz von 0,35 Å. gegenüber dem inneren Fünfring leicht durch die vorhandene Doppelbindung erklären.

Digitized by Google

sationsmikroskop, wenn sie um die Normale der Blättchenebene gedreht werden, keinerlei Aufhellungen. Außerdem findet man als Druckfiguren an den Blättchen drei von einem Punkt ausgehende Strahlen, die Winkel von etwa 120° miteinander bilden. Beides zusammen läßt auf einen hexagonalen oder pseudohexagonalen Elementarkörper schließen. Man berechnet dann aus dem innersten Ring (001) und dem stärksten (200 = 110) ein Volumen von 684 Å^3, aus der Dichte 1,23 g/ccm ein Molvolumen von 352 Å. Die Zahl der Moleküle in der Elementarzelle ist innerhalb der Fehler gleich einer ganzen Zahl (1,95). Wenn auch wegen der bei Pulveraufnahmen vorhandenen Unsicherheit dieser Bestimmung das wahre Volumen des Elementarkörpers wahrscheinlich ein Vielfaches davon ist, so bedeutet doch diese Feststellung eine weitere Stütze für die Richtigkeit unserer Annahmen über die Molekülgröße.

Die Röntgenuntersuchung ergibt also für Tri-, Tetra- und Poly-Cyclopentadien verschiedene Gitter. Bei den beiden ersten Substanzen ist das Molekül auch röntgenographisch nachzuweisen. Es wächst beim Übergang von Tri- zu Tetra-Cyclopentadien nur in einer Richtung um 2,8 A. Für die Größe eines Fünfringes wäre unter Benutzung der Atomradien ein ähnlicher Wert zu erwarten (Benzolring nach Bragg 2,6 Å.). Eine starke Neigung der einzelnen Ringe gegeneinander ist demnach unwahrscheinlich. Die röntgenographischen Ergebnisse stehen also mit der von Staudinger und Mitarbeitern angegebenen Formulierung des Polymerisationsvorganges bei den Cyclopentadienen im Einklang.

(Geschlossen am 16. November 1928.)

Digitized by Google

Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XV.

Das Wesen der Essigsäure-Gärung;

von *Heinrich Wieland* und *Alfred Bertho*.

Mit 8 Figuren im Text.

[Aus dem chem. Laboratorium der Bayr. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 7. November 1928.)

Inhaltsübersicht.

	Seite
Das Bakterienmaterial	96
I. Äthylalkohol als Substrat der Gärung	98
Die Kinetik des Sauerstoffverbrauchs	99
Manometrische Messung der O_2-Absorption	103
Abhängigkeit der O_2-Aufnahme von der Alkoholkonzentr.	105
Abhängigkeit der O_2-Aufnahme von der Acidität	106
Chinon als Wasserstoffacceptor	109
Die Hemmung der Chinongärung durch Blausäure	113
Die Essigsäuregärung des Alkohols bei Gegenwart von Methylenblau	120
Die Alkohol-Dehydrierung bei Gegenwart von Methylenblau und O_2	125
Das System Methylenblau–Sauerstoff bei gleichzeitiger Gegenwart von Blausäure	127
Diskussion der Verhältnisse im System Methylenblau–Sauerstoff	129
Geschwindigkeit der Autoxydation von Leukomethylenblau	131
II. Acetaldehyd als Substrat der Essigsäuregärung	132
Abhängigkeit der O_2-Aufnahme von der Aldehydkonzentr.	134
Die Aufhebung der HCN-Hemmung im System Alkohol–Sauerstoff durch Acetaldehyd	135
Die Hemmung durch Acetaldehyd-cyanhydrin	137
Reaktionskinetik der Aldehyd-Dehydrierung mit Sauerstoff	139
Chinon und Methylenblau als Wasserstoffacceptoren bei der Aldehydreaktion	140
Vergleich des O_2-Verbrauchs durch Alkohol und Aldehyd in reinem Sauerstoff und in Luft	142
Die Essigsäuregärung durch Sauerstoff bei gleichzeitiger Gegenwart von Alkohol und Aldehyd	142

Digitized by Google

III. Über den Mechanismus der Essigsäuregärung 144
Die Cannizzarosche Reaktion als enzymatische Leistung der Essigsäurebakterien 144
Einige Versuche mit Bakt. pasteurianum 148
IV. Versuche mit anderen Substraten und Wasserstoffacceptoren. Über die Katalase der Essigsäurebakterien 153

Vor 15 Jahren ist gezeigt worden[1]), daß Essigsäurebakterien imstande sind, Äthylalkohol und Acetaldehyd auch ohne Sauerstoff zu Essigsäure zu vergären, wenn ihnen statt seiner Chinon oder eine andere chinoide Verbindung wie Methylenblau zur Verfügung gestellt wird. Es war dies das erste Beispiel einer „sauerstofflosen" biologischen Oxydation, einer *Dehydrierung*, durch das der Hinweis erbracht wurde, daß die Wirkung des Ferments in einer *Aktivierung des Wasserstoffs* (im Alkohol und Aldehydhydrat) und nicht des elementaren Sauerstoffs zu suchen ist.

Es sind in der Zwischenzeit nur ganz wenige Arbeiten, von denen noch die Rede sein wird, über die Biochemie der Essigsäuregärung gemacht worden, soviel wir wissen, keine einzige von dem damals eröffneten neuen Gesichtspunkt der Dehydrierung aus.

Wir haben uns vereinigt, die Naturgeschichte der Essigsäuregärung eingehend zu studieren. Die Einfachheit des chemischen Vorgangs, der daraus resultierende Vorteil, ihn mit relativ bequemen analytischen Methoden quantitativ untersuchen zu können, lud dazu ein. Eine ganze Reihe von Fragen, die sich an die hier vertretene Auffassung der Reaktion knüpfen, war experimentell zu beantworten.

Das Bakterienmaterial.

Ein Stamm von B. orleanense, der aus einem Orléansbildner der Weinessigfabrik Richard Hengstenberg[2]), Eßlingen a. N., herrührte, wurde auf Bierwürze-Agar steril weiterkultiviert und gelegentlich einer Zwischenkultur auf Bierwürze (8° Balling), die 5 Proc. Alkohol enthielt, unterworfen, um das Säuerungsvermögen zu prüfen und zu erhalten (s. S. 98/99). Dieses Impfmaterial und ebenso die aus ihm gewonnenen

[1]) B. 46, 3335 (1913).

[2]) Wir sind dieser Firma für die freundliche Überlassung von Bakterienmaterial, Herrn Obering. Rosenthal dort für wertvolle Ratschläge zur Weiterzüchtung der Bakterien sehr zu Danke verpflichtet.

Digitized by Google

Bakterienkulturen, wie sie im nachfolgenden beschrieben sind, wurden einer stetigen eingehenden mikroskopischen Kontrolle unterzogen und durch Differenzfärbung nach Gram als frei von Kahmhefe erkannt.

Zur Gewinnung von für die Versuche ausreichenden Bakterienmengen wurde flüssige Bierwürze von 8° Balling benützt. Die Würze von dunklem, manchmal auch von hochgrädigem hellem Bier wurde zunächst durch längeres Erhitzen im Sterilisator mit Wasserdampf auf 100° von Eiweißstoffen befreit, filtriert und auf 8° Balling verdünnt. Bei jedem Züchtversuch erhielten neun drei Liter fassende Erlenmeyerkolben je 100 ccm dieser Würze. Die mit Würze beschickten Zuchtkolben wurden zweimal im Abstand von einem Tag je $1^1/_2$—2 Stdn. sterilisiert. Als Sterilisator bewährte sich ein Feldküchenkessel, der an die Dampfleitung angeschlossen war. Die Kolbeninhalte wurden unter Wahrung der Sterilität mit einigen Tropfen Bakteriensuspension, die durch Loslösen und Aufschwemmen einer Impfkultur in Würze gewonnen war, angeimpft. Die Kolben kamen dann für die Dauer von 7 oder (meist) 8 Tagen in den Brutschrank bei einer Temperatur von 28 bis 29°. Offensichtliches starkes Wachstum zeigt sich bereits nach zwei Tagen. Eine mehr als achttägige Wachstumsdauer erhöht das Gewicht der gewachsenen Bakterienmasse nur mehr unwesentlich. Die Säuerung ist während des Wachsens in der Würze sehr geringfügig, 2—3 ccm $^n/_{10}$ pro Ansatz. Zur Ernte wurden die Kolbeninhalte vereinigt, eine Viertelstunde in der hochtourigen Zentrifuge abgeschleudert, die Bakteriensedimente durch Anrühren mit physiologischer Kochsalzlösung und nachfolgendem Abschleudern zweimal gewaschen und wiederum mit physiologischer Kochsalzlösung angerührt, aufgeschwemmt und auf 100 ccm Suspension gebracht. Dieser Suspension konnten durch Pipetten die notwendigen Mengen Bakterien entnommen werden. Jede Ernte entsprach rund 1,5 g vakuumtrockner Bakterienmasse, in 1 ccm Suspension waren also durchschnittlich 15 mg Bakterien vorhanden. Vergleichende Trockenbestimmungen, die im Vakuumexsiccator über konz. H_2SO_4, also in der Kälte, vorgenommen waren, lehrten, daß die einzelnen Pipettenproben im Gewicht meist auf mehr als eine Einheit in der ersten Dezimale übereinstimmen.

Es erwies sich in den meisten Versuchen als zweckmäßig, die Suspensionen erst nach etwa viertägigem Stehen zu benutzen, denn dann waren die vorhandenen Reservestoffe der Bakterien aufgebraucht. Mit derartigem Material erhält man für die Dauer von 2—3 Wochen genügend gut reproduzierbare Versuchsergebnisse.

Im ganzen wurden zu den Versuchen 25—30 Ernten verbraucht.

Wir hätten am liebsten durch Autolyse die dehydrierenden Fermente aus der Zelle freigelegt, aber die außerordentliche Festigkeit der Bakterienzelle hat dies nicht erlaubt. Weder mit Toluol, Chloroform oder Essigester, noch mit Kochsalz kam es zum Austritt wirksamen Zellinhalts. Auch durch Einfrieren in flüssiger Luft war dies nicht zu erreichen. Wie ungemein widerstandsfähig die Bakterien sind, geht

Digitized by Google

daraus hervor, daß eine Kultur, die in physiologischer NaCl-Lösung während 3 Monaten der Autolyse überlassen war, nach dem Abschleudern und Waschen noch deutlich Alkohol oxydierte (1 ccm Suspension in 10 ccm Flüssigkeit, davon 0,5 ccm Alkohol, nahmen in 2 Stunden 35, in 3 Stdn. 51, in 4 Stdn. 72 cmm O_2 auf). Die von der Bakterienmasse abgetrennte Lösung verhielt sich vollkommen passiv.

I. Äthylalkohol als Substrat der Gärung.

Der Übergang von Alkohol in Essigsäure geht in zwei Stufen vor sich.

$$\text{I}\quad CH_3.CH_2OH \xrightarrow[+\,O_2/_2]{-\,2H} CH_3.CHO + H_2O$$

$$\text{II}\quad CH_3.CH(OH)_2 \xrightarrow[+\,O_2/_2]{-\,2H} CH_3.CO_2H + H_2O\,.$$

Dazu kommt noch eine dritte Reaktion, die vom Aldehyd aus im Sinne der Cannizzaroschen Reaktion (III) zu Essigsäure führt und die neuerdings Neuberg[1]) und seine Schule in den Mittelpunkt des biologischen Prozesses stellen wollen.

$$\text{III}\quad 2CH_3.CHO \xrightarrow{+\,H_2O} CH_3.CH_2OH + CH_3.CO_2H\,.$$

Wenn II nicht erheblich rascher verläuft als I, so muß Acetaldehyd (neben Essigsäure) als Produkt der Alkoholvergärung auftreten, es sei denn, daß der Aldehyd gleichzeitig durch III zur Säure umgewandelt wird. Die Zunahme der Acidität kann demnach nicht ohne weiteres als Maß der Gärtätigkeit dienen, und wir haben darum immer die Sauerstoffaufnahme in den üblichen Absorptionsapparaten (Barcroft-Warburg) manometrisch gemessen, in der Regel mit Brodiescher Lösung in den Manometer-Röhren.

Orientierende Versuche zeigten, daß unser Bakterienmaterial sehr wohl zu kinetischen Versuchen geeignet war, daß es, außer Wachstum gesetzt, über die notwendige Beobachtungszeit hinaus durchaus gleichmäßig Sauerstoff zur Dehydrierung von Alkohol aufnahm. Die Bedingungen, unter die wir die gereiften Bakterien stellen, sind nicht normal. Daß sie dabei jedoch keiner Entartung anheimfallen, wurde durch eine besondere Kontrolle festgestellt, bei der die Bakterienmasse aus 9 Kolben (1,54 g Trockensubstanz), die bereits

[1]) Bio. Z. **166**, 454 (1925); Naturw. **13**, 993 (1925); **14**, 758 (1926).

Digitized by Google

4 Wochen lang in physiologischer NaCl-Lösung gestanden hatte, aus diesem Medium in 200 ccm Bierwürze + 10 ccm Alkohol gebracht wurde. Nach 10 Tagen waren in dem Zuchtkolben, der bei 28—29° im Brutschrank gehalten wurde, 5,39 g Essigsäure entstanden, daneben wenig Aldehyd.

Die Kinetik des Sauerstoffverbrauchs.

Um einen näheren Einblick in die Reaktionsverhältnisse zu gewinnen, wurde der Sauerstoffverbrauch in zu Anfang mit O_2 gesättigten Lösungen zeitlich verfolgt. Die Messungen im Barcroft-Apparat erfolgen ja bei im wesentlichen konstanter Gaskonzentration und erlauben nur durch systematische Partialdruckänderung des Reaktionsgases die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der O_2-Konzentration zu bestimmen.

Es kam uns neben der Untersuchung der Reaktionsordnung darauf an, die Acceptoren O_2, Chinon und Methylenblau in ihrer Wirksamkeit miteinander zu vergleichen an Hand von Umsatzkurven, die sich aus der analytischen Ermittlung der Konzentrationsänderung erhalten ließen.

Die sonst übliche Probeentnahme aus einem Ansatz war bei der Reaktion mit Sauerstoff, dessen Analyse eine besondere Methodik erforderte, ausgeschlossen. Es blieb nichts übrig, als die Bakteriensuspension in gleichen Mengen auf eine Anzahl von Reaktionsgefäßen zu verteilen, die nacheinander innerhalb bestimmter Zeitabschnitte zur Analyse kamen. Man verfuhr wie folgt.

Enghalsige Flüssigkeitsflaschen von 52—54 ccm Inhalt werden mit der für den Versuch nötigen Menge Wasser + Pufferlösung, die vorher mit reinem Sauerstoff gesättigt ist, beschickt und in den Thermostaten gebracht, dann bringt man die Bakteriensuspension hinein und leitet 10 Minuten lang Sauerstoff hindurch, um zum Schluß die übrigen Bestandteile des Reaktionsgemisches, hier Alkohol, rasch hineinzupipettieren. Einige Blasen O_2 besorgen die Durchmischung. Nun wird sofort ein Gummistopfen, in dessen Bohrung ein kurzes Capillarrohr mit ausgezogener Capillare steckt, in die Öffnung der Flasche hineingedrückt, derart, daß ein Tropfen der Lösung aus der Capillare träufelt. Dann schmilzt man die Capillare an der Flamme zu. Es ist peinlich darauf zu achten, daß keine Gasblasen im Innern der Flasche haften. Vor Ausführung der beschriebenen Operation hat man einen Glaskörper

Digitized by Google

von 2 ccm Volumen, an dessen Öse ein aus der Flasche heraushängender Faden befestigt ist, in die Flasche gebracht. Der Rauminhalt der Flasche muß durch Hineinbringen von Glasperlen, die auch beim Umschütteln für gute Durchmischung sorgen, so abgestimmt werden, daß beim Einpressen des Gummistopfens die Flüssigkeit in die Capillare gelangt, d. h. daß aller gasförmige Sauerstoff verdrängt wird. Wenn mehrere Tropfen herausgedrückt werden müssen, so bedingt dies keinen wesentlichen Fehler.

Die so gefüllten Flaschen werden nun in Serien von gewöhnlich 5 Stück nach bestimmten Zeiten auf den Gehalt an O_2 analysiert, nachdem man zuvor in einer Flasche dessen anfängliche Konzentration bestimmt hat. Zur O_2-Bestimmung wird die Capillare an der Spitze abgebrochen, der Stopfen rasch entfernt, der Glaskörper herausgezogen und nach L. Winkler[1]) sofort 1 ccm KJ-haltige Natronlauge und 1 ccm $MnCl_2$-Lösung in die Flasche pipettiert. Dann wird der Stopfen sofort wieder aufgesetzt und die Capillare erneut zugeschmolzen. Vorsichtsmaßregeln wie vorher. Nach kräftigem Umschütteln läßt man absitzen, öffnet dann wieder wie beschrieben, entnimmt rasch mit der Pipette 3 ccm der Lösung, die man durch ebensoviel konz. HCl ersetzt, schließt wieder und schüttelt rasch um. Zum Schluß wird das freigemachte Jod unter Luftzutritt mit $^n/_{100}$-Thiosulfat und Stärke titriert. Nach einiger Übung werden gut übereinstimmende Werte für Sauerstoff erhalten.

Die Versuche wurden naturgemäß mit Bakterienmaterial von einer Züchtung ausgeführt, in der Regel so, daß am gleichen Tage 2 Serien zu je 4—5 Einzelansätzen gemessen wurden.

Gleichzeitig studierte man die *hemmende Wirkung der Blausäure* nach derselben Methode. Diese Versuche lehnten sich eng an die ungehemmten an, liefen gleichzeitig oder in kurzem Zeitabstand von ihnen und enthielten Material von derselben Bakterienzucht.

Die Dosierung der Bakterien ließ sich mit großer Genauigkeit durch Herauspipettieren aus der frisch aufgeschüttelten Suspension vornehmen. Man überzeugte sich, daß das Trockengewicht von je 1 ccm innerhalb kleiner Schwankungen gleich war. Zur Bestimmung der Trockensubstanz wurde jeweils 1 ccm der Suspension im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur eingedampft.

Die Bakterien zu den nachstehenden Versuchen waren am 15. 2. 28 (Stamm W) geerntet. 1 ccm Suspension enthielt 14,5 mg Trocken-

[1]) Treadwell, Lehrb. anal. Chem. II, 666 (1919).

Digitized by Google

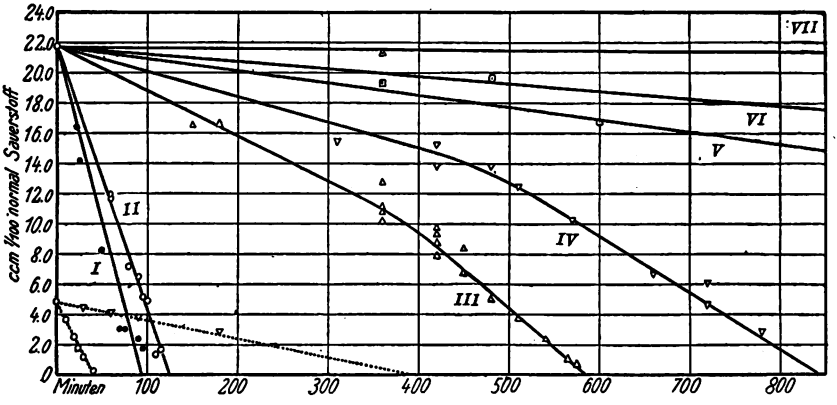
substanz. Jeder der 80 Einzelansätze erhielt 0,5 ccm Bakteriensuspension, 5 ccm $^{m}/_{5}$-Acetatpufferlösung $p_H = 5{,}6$, 37,5 ccm Wasser, 2,5 ccm abs. Alkohol. Über die weitere Beschickung unterrichtet die Tabelle. Die Anfangskonzentration des Sauerstoffs wurde zu $^{n}/_{240}$ bestimmt. Temperatur 28,70°.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Anz. d. Serien	2	2	5	3	2	1	2
ccm	1 H_2O	1 H_2O	1 $^{n}/_{100}$-KCN	1 $^{n}/_{50}$	1 $^{n}/_{20}$	1 $^{n}/_{15}$	0,5 $^{n}/_{5}$*
HCN-Konz. d. Lösung .	0	0	$^{n}/_{5000}$	$^{n}/_{2500}$	$^{n}/_{1000}$	$^{n}/_{750}$	$^{n}/_{500}$

* + 0,5 ccm $^{n}/_{5}$-Essigsäure

Die Blausäurekonzentration steigt also von III bis VII von $^{n}/_{5000}$ bis $^{n}/_{500}$.

Aus Gründen der Raumersparnis verzichten wir auf die Wiedergabe der Titrationswerte. Das Kurvenbild (Fig. 1) gibt jedoch das Wesentliche deutlich wieder.



Kinetik der Sauerstoffgärung (Alkohol). Stamm W.

II ○ ohne Blausäure . □ $^{m}/_{1000}$ Blausäure
I ● " " (frisch geerntete Bakt.) ⊙ $^{m}/_{750}$ "
△ $^{m}/_{5000}$ " △ $^{m}/_{500}$ "
▽ $^{m}/_{2500}$ "

Die ausgezogenen Linien beziehen sich auf O_2, die punktierten auf Luft.

Fig. 1.

Bemerkenswert ist zuerst der lineare Verlauf der Sauerstoffsverbrauchs-Kurve. Man sieht, daß, abgesehen von unvermeidlichen Messungsfehlern, in gleichen Zeiten gleiche

Digitized by Google

Mengen Sauerstoff umgesetzt werden. Die etwas steilere Gerade der Reihe I ist durch das frisch geerntete Material, das zu diesen Versuchen diente (17. und 18. 2. 28), bedingt. Die Messungen für II fallen auf den 23. und 27. 2. 28. Links unten auf dem Kurvenbild sind die Umsatzwerte für Luft dargestellt. Ob die geringe Neigung gegenüber II, zu der die links verzeichnete punktierte (steile) Gerade des Umsatzes in Luft parallel gehen müßte, durch Versuchsfehler verursacht ist, läßt sich nicht sagen. Wir halten es eher für denkbar, daß der in der Lösung vorhandene Stickstoff die freie Adsorption des Sauerstoffs an der wirksamen Stelle der Bakterienzelle in geringem Maße beeinträchtigt. Daß die Sauerstoffaufnahme aus Luft mit grundsätzlich gleicher Geschwindigkeit erfolgt, wie aus reinem Sauerstoff, wird in einer späteren Versuchsreihe (S. 142) exakt bewiesen.

Man kann aus den hier niedergelegten Beobachtungen den Schluß ziehen, daß der Gang der Reaktion durch den chemischen Prozeß an der Enzym-Oberfläche bestimmt wird, nicht durch die Geschwindigkeit der Adsorption des Sauerstoffs an ihr, die offenbar viel größer ist.

Die Kurven III—VII geben ein Bild von der *Hemmung der Essigsäuregärung durch Blausäure.* Der Verlauf der stark gehemmten Umsätze von V, VI und VII ist über 850 Minuten hinaus nicht mehr wiedergegeben. Zur Ergänzung sei angegeben, daß die Kurve V als Gerade mit vier dazwischenliegenden Titrationswerten nach 2700 Minuten die Abszisse trifft; in VI ist nach 2200 Minuten die Hälfte des Sauerstoffs verbraucht, während in VII die Hemmung praktisch vollständig ist (nach 2650 Minuten sind nur 6 Proc. an O_2 umgesetzt). Der gegen die Abszisse gekrümmte Verlauf der Kurve III und in schwächerem Maß auch von IV zeigt an, daß bei geringer Blausäure-Konzentration eine allmähliche Erholung der Bakterien von der Giftwirkung eintritt, eine Erscheinung, die auch in anderen Versuchen festgestellt wurde und deren chemische Begründung später erfolgt (S. 135). Beziehen wir den Grad der Hemmung auf die Zeit des vollständigen Sauerstoffverbrauchs, so ergibt sich, daß die Dehydrierung des Alkohols mit Sauerstoff durch unsere Essigsäure-

Digitized by Google

bakterien von steigenden Blausäuremengen in folgendem Verhältnis verlangsamt wird:

	II	III	IV	V	VI	VII
HCN	0	$^{n}/_{5000}$	$^{n}/_{2500}$	$^{n}/_{1000}$	$^{n}/_{750}$	$^{n}/_{500}$
	100	21	14	4,5	2,7	0,3
Zeiten gleichen Umsatzes	1	4,8	7,1	22	37	330

Berücksichtigt man das Umsatzverhältnis zwischen II und III innerhalb der ersten 125 Minuten, in einer Zeit, die noch keine Erholung aufkommen läßt, so bewirkt $^{n}/_{5000}$-HCN eine Verzögerung auf 16 Proc. der normalen Geschwindigkeit.

Manometrische Messung der O_2-Absorption.

Die jetzt folgenden Versuche, in denen der Sauerstoffumsatz in Barcroft-Warburg-Apparaten mit anderen Bakterien als in den eben beschriebenen Versuchen manometrisch zeitlich verfolgt wurde, bestätigen dem Sinne nach das Ergebnis der Titrationsversuche. Wir beschränken uns auf die Wiedergabe zweier Reihen A und B mit den gleichen Bakterien, und einer dritten C mit Bakterien von einer anderen Ernte. Gas: Luft.

Versuchstag: 30. 3. 27 (Reihe A), 31. 3. 27 (Reihe B). Es wurden beide Male 6 Gefäße in den Thermostaten eingesetzt, davon eines wie immer ohne Bakterien zur Temperaturkontrolle. Die 5 übrigen enthielten: je 1 ccm Bakteriensuspension (Ernte vom 26. 3. 27, Stamm **H**, je 15,0 mg Trockensubstanz), je 1 ccm $^{m}/_{10}$-Phosphatpuffer $p_H = 7{,}6$, 0,4 g Alkohol, Gesamtvolumen mit Wasser (und den nachstehend verzeichneten KCN-Lösungen) 10 ccm. Temperatur 28,95°.

Zusatz von Kaliumcyanid:

	I	II	III	IV	V
Je 1 ccm	0	$^{m}/_{500}$	$^{m}/_{100}$	$^{m}/_{25}$	$^{m}/_{10}$
Mol. Konzentration	0	$^{m}/_{5000}$	$^{m}/_{1000}$	$^{m}/_{250}$	$^{m}/_{100}$
Mol. Konzentration in Reihe C .	0	$^{m}/_{5000}$	$^{m}/_{2500}$	$^{m}/_{1000}$	$^{m}/_{500}$

Bakterien für Reihe C vom 4. 5. 27 (Stamm **J**, 15,3 mg Trockensubstanz). Versuchstag: 9. 5. 27.

In Reihe A und B wurden die Bakterien 1 Stunde, in Reihe C 2 Stunden lang vor Versuchsbeginn der Einwirkung des Cyanids überlassen.

Digitized by Google

Tabelle 1.

Min.	I		II		III		IV		C_I	C_{II}	C_{III}	C_{IV}	C_V
	A	B	A	B	A	B	A	B					
10	306	268	16	17					120				
20	334	286	15	18					126				
30	—	311	16	17	5				150	49			
40	326	337	15	15		11			150				
50	372	358	18		6				157				
60	382	—	18			5		9	—	48			
70	—	358	18						175				
80	384	—	14	63					180				
90	—	330							—		84	25	7
100									—				
110					15	16			—	79			
210			185	204	20	23	8	26	—	162	87	16	9

Die cmm-Werte für O_2 bedeuten die Aufnahme innerhalb des in der ersten Kolonne vermerkten Zeitintervalls. Wo ein Strich steht, wurde keine Ablesung vorgenommen; vor der dann nachfolgenden Ablesung wurde das Manometer jeweils wieder auf Null eingestellt. Die mit Pfeil versehenen Geraden geben an, daß die O_2-Aufnahme innerhalb des in ihr liegenden Zeitraums erfolgt ist. Bei den Versuchen A und B V war innerhalb 4 Stunden keine Absorption abzulesen.

Der Stundenwert der O_2-Aufnahme für 1 ccm Bakteriensuspension liegt für A und B bei rund 2 ccm O_2. Das ist die durchschnittliche Leistung gärtüchtiger Bakterien. In C finden wir einen Stundenwert von nur rund 1 ccm O_2, der die untere Grenze des von uns beobachteten Gärvermögens ausdrückt.

Die hemmende Wirkung der Blausäure ist hier stärker als in den vorhergehenden Versuchen. Dadurch wird das individuelle Verhalten verschiedener Kulturen charakterisiert, wie auch durch die geringere Gärtüchtigkeit der Ernte C gegenüber A. Derartige Feststellungen haben uns veranlaßt, in der ganzen Arbeit unsere Versuche mit *Material von der gleichen Ernte* anzustellen, soweit dies irgendwie durchführbar war. Daß man dann zu befriedigenden, reproduzierbaren Ergebnissen gelangt, das zeigt der Vergleich von A und B in den parallel laufenden Ansätzen, sowie zahlreiche später folgende.

Aus Tabelle 1 errechnen sich nachstehende Durchschnittswerte für die hemmende Wirkung der Blausäure.

Digitized by Google

	Ohne KCN	$^m/_{5000}$	$^m/_{2500}$	$^m/_{1000}$	$^m/_{500}$
Reihe A und B . . .	100	5	—	0,7	0,3
Reihe C	100	10	5	1,3	0,5

Die Hemmung durch Blausäure ist in anderem Zusammenhang auf S. 157 wiederholt bestimmt.

Abhängigkeit der O_2-Aufnahme von der Alkoholkonzentration.

Die Bakterien waren am 13. 10. 28 geerntet (Stamm Ω). Versuchstag: 16. 10. 28.

5 Ansätze mit je 1 ccm Bakteriensuspension (13,3 mg Trockensubstanz). Jedes Gefäß enthielt 1 ccm $^m/_5$-Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$ und bei einem Gesamtvolumen von 10 ccm folgende Mengen an Alkohol:

	I	II	III	IV	V
	0,5	1	2	5	0,5 ccm
	ccm $^m/_1$-				
mg	23	46	92	115	400
Molare Konzentration .	0,05	0,1	0,2	0,5	0,87

Wie bei allen Versuchen wurde zur manometrischen Kontrolle ein Gefäß ohne Bakterien mitgeschüttelt. Temperatur 28,58°. Reaktionsgas: Luft.

Tabelle 2.

Min.	I	II	III	IV	V
5	170	162	178	181	204
10	—	—	—	—	—
15	176	178	189	176	202
20	—	—	—	—	—
25	171	185	186	175	198
35	—	—	—	—	—
40	164	173	179	171	192
60	—	—	—	—	—
65	169	167	172	171	194
90	—	—	—	—	—
95	144	132	130	152	181

Die Sauerstoffaufnahme ist in I—IV vollkommen gleich, bei V ist eine geringe Steigerung wahrzunehmen. Auch in I, wo nach 65 Minuten etwa $^1/_4$ der geringen Alkoholmenge von 23 mg und beinahe die Hälfte des zu Anfang vorhandenen Sauerstoffs verbraucht ist, hat sich um diese Zeit der Umsatz noch nicht vermindert.

Digitized by Google

Nach 100 Minuten wurden je 5 ccm der 5 Ansätze auf die gebildete Essigsäure titriert. Es waren, unter Berücksichtigung der ursprünglichen Acidität gebildet worden:

	I	II	III	IV	V
ccm $^n/_{10}$-Essigsäure . . .	1,26	1,06	0,94	0,87	0,94
mg Essigsäure	7,56	6,36	5,64	5,22	5,64

Wenn man von dem (durch Übertitration erhaltenen) Wert für I absieht, herrscht auch hier gute Übereinstimmung.

In 100 Minuten sind rund 3,4 ccm O_2 verbraucht. Die Menge von 6 mg Essigsäure, die durchschnittlich ermittelt wurde, beansprucht 2,24 ccm O_2. Die Differenz von 1,16 ccm O_2 hat zur Bildung von 4,56 mg Acetaldehyd gedient, der auch in reichlicher Menge nachgewiesen wurde.

Über die Frage der Reaktionsprodukte wird noch im folgenden Kapitel (S. 107) und auf S. 148 gehandelt, auch kommen (S. 142) noch besondere Versuche über die manometrisch gemessene Abhängigkeit der O_2-Aufnahme von der Sauerstoffkonzentration, in denen die vorauszusehende Übereinstimmung der Versuche in reinem Sauerstoff und in Luft bestätigt wird.

Über die *Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von der Acidität des Reaktionsmediums* sind einige orientierende Versuche angestellt worden. Frische Bakterien arbeiten innerhalb des geprüften Bereiches von p_H 7,6—3,6 mit fast derselben Geschwindigkeit, während gealterte ganz schwach saure Reaktion ($p_H = 5$—6) zu bevorzugen scheinen. Indes sind diese Verhältnisse nur einmal geprüft worden, so daß wir nicht sagen können, daß sie allgemein gelten. Bei unseren Versuchen war im allgemeinen p_H auf 5,6 gehalten.

Reihe A. Je 1 ccm Suspension, Bakterien vom 10. 11. 27 (Stamm R, 9,0 mg Trockensubstanz). Versuchstag 22. 11. 27.

Reihe B. Je 1 ccm Suspension, Bakterien vom 21. 11. 27 (Stamm S, 9,3 mg). Versuchstag 23. 11. 27.

Jede Lösung enthält 0,5 ccm Alkohol abs., 1 ccm Pufferlösung, Gesamtvolumen 10 ccm. In den Manometern: Hg. Temp. 28,40°.

	I	II	III	IV	V
Je 1 ccm Puffer	$^m/_{10}$-Phosphat	$^m/_{10}$-Phosphat		$^m/_5$-Acetat	
p_H	7,6	6,0	5,6	4,6	3,6

Digitized by Google

Tabelle 3.

Min.		I	II	III	IV	V
60	B	1880	2100	2080	1940	1980
120		2170	—	2210	—	2060
180	A	210	1430	2100	1650	970

Auch die Puffer-*Konzentration* scheint innerhalb mäßiger Grenzen von Einfluß zu sein. So sank die Umsatzgeschwindigkeit in zunehmendem Maße, als man von $^{m}/_{100}$ über $^{m}/_{50}$, $^{m}/_{33}$ bis auf $^{m}/_{20}$ Phosphatpuffer-Konzentration der Reaktionslösung ging.

Die Reaktionsprodukte der O_2-Dehydrierung des Alkohols.

Da der Sauerstoffumsatz in gleichen Zeiten bei Alkohol und Acetaldehyd, wie gezeigt werden wird, der Größenordnung nach ungefähr gleich groß ist, so ist vorauszusehen, daß bei unseren Versuchen der Alkohol nur zum Teil in Essigsäure übergeführt werden kann. Um zu erfahren, in welchem Maße die Säuerung fortschreitet, haben wir 5 Gefäße mit gleicher Beschickung eingesetzt, die O_2-Aufnahme messend verfolgt und immer nach einer Stunde in je einer Lösung die gebildete Essigsäure titrimetrisch bestimmt.

Es waren Bakterien vom 10. 7. 28. Stamm N. Versuchstag 23. 7. 28. Jedes Gefäß enthielt 10 ccm Flüssigkeit, in der enthalten waren: 1 ccm Bakteriensuspension (16,7 mg). 1 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, 0,4 g Alkohol abs. Temp. 28,58°.

Tabelle 4.

Min.	I	II	III	IV	V
15	173	168	181	179	164
30	—	—	—	—	—
45	—	168	184	182	169
60	—	—	—	—	—
75	—	171	185	182	167
95	—	—	—	—	—
110	—	—	175	176	160
120	—	—	—	—	—
135	—	—	—	168	147
240	—	—	—	—	—
255	—	—	—	—	136

Digitized by Google

Das erste Ablesungsintervall beginnt 30 Minuten nach Zugabe des Alkohols, wobei alsbald geschüttelt wurde. Diese 30 Minuten sind bei den unten angegebenen Zeiten, dem Zweck des Versuchs gemäß, mitgerechnet.

Die einzelnen Ansätze wurden nach den unten vermerkten Zeiten abgebrochen. Bei der Gleichmäßigkeit des Reaktionsverlaufs ist es erlaubt, zur Ermittlung der Gesamtaufnahme den Durchschnitt der abgelesenen Umsatzwerte innerhalb der Versuchszeit zu addieren. Es sind dann an O_2 verbraucht und an Essigsäure gebildet:

In	I	II	III	IV	V
Nach Minuten	55	120	180	240	300
cmm O_2	630	1350	2170	2840	3100
ccm $^n/_{10}$-Essigsäure	0,070	0,164	0,264	0,316	0,350
mg „	0,42	0,984	1,584	1,896	2,10

Der entstandenen Essigsäure kommt für ihre Bildung aus der Aldehydstufe folgender O_2-Verbrauch zu:

	I	II	III	IV	V
cmm O_2	80	185	295	355	395
Proc. d. Gesamtaufnahme	12,7	13,7	13,6	12,5	12,7

Es werden mit bemerkenswerter Konstanz innerhalb der Versuchszeit jeweils $^7/_8$ des verbrauchten Sauerstoffs für die I. Stufe: Alkohol → Aldehyd, $^1/_8$ für die II. Stufe: Aldehyd → Essigsäure verwendet. Wenn man berücksichtigt, daß innerhalb der Versuchszeit von 5 Stunden von den 400 mg Alkohol nur 11,2 verbraucht sind (1 mg Alkohol braucht 244 cmm O_2), die Alkohol-Konzentration sich also praktisch nicht geändert hat, so erscheint das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten für Aldehyd und Alkohol auffallend hoch. Würde die Reaktion mit einer Lösung vom mittleren Gehalt der hier betrachteten, Alkohol und Aldehyd ungefähr im Verhältnis 40 : 1, vom gleichen Enzym beschleunigt, so sollten nur 2,5 Proc. Aldehyd an der Oxydation teilnehmen, während die 5 fache Menge im Bakterienversuch als beteiligt festgestellt ist. Aus diesem Mangel an Übereinstimmung könnte man den Schluß ziehen, daß Alkohol- und Aldehyd-Dehydrase zwei verschiedene Enzyme sind. Zwangsläufig ist diese Folgerung nicht. Es wäre wohl denkbar, daß der an der wirksamen

Digitized by Google

Oberfläche des einheitlichen Enzyms gebildete Acetaldehyd an der Stelle seiner Entstehung größere Aussicht hätte, weiter mit Sauerstoff zu reagieren als noch nicht adsorbierter Alkohol. Mit einer derartigen Vorstellung wäre das Wirken eines einheitlichen Enzyms mit jener Auflehnung des Reaktionsverlaufs gegen das Massenwirkungsgesetz zu vereinbaren. Auf diese Frage kommen wir später zurück.

Die hier wiedergegebenen Versuche sind mit Bakterien ausgeführt worden, die bereits 13 Tage aus der Kulturflüssigkeit entnommen waren. Im Verlauf dieser Untersuchung ist in zwei verschiedenen Versuchsreihen mit *frisch geerntetem* Material (S. 106 u. 148) die Produktion von Essigsäure aus Alkohol ebenfalls quantitativ bestimmt worden und hat dort einen noch weit höheren Säuerungsgrad ergeben. Das Verhältnis von Essigsäure zu Aldehyd war in diesen beiden Fällen 1 : 1, d. h. ein volles Drittel des verbrauchten Sauerstoffs hat dort zur Dehydrierung von Aldehyd zur Säure gedient.

Chinon als Wasserstoffacceptor bei der Essigsäuregärung des Äthylalkohols.

Es finden sich in der Literatur der letzten 15 Jahre da und dort Einwände gegen die von H. Wieland in der ersten Abhandlung über das vorliegende Thema geäußerte Auffassung, nach der bei der biologischen Dehydrierung von Alkohol zu Essigsäure die angewandten chinoiden Verbindungen (Chinon oder Methylenblau) den molekularen Sauerstoff als Wasserstoffacceptor substituieren. Es könne, so meinen manche Autoren, ein besonderer Reduktionsvorgang beobachtet sein, der mit der durch Sauerstoff vermittelten Gärung nicht in Zusammenhang stehe. Wir werden zeigen, daß dieser Einwand vollkommen unberechtigt ist.

Die durch Chinon vermittelte, also bei strengem Ausschluß von Luft verlaufende bakterielle Essigsäuregärung ist von denselben Gesichtspunkten aus untersucht worden, wie der normale Vorgang. Hier kam zur Bestimmung der kinetischen Verhältnisse nur die Methode der nach bestimmten Zeiten des Umsatzes erfolgenden Chinon-Titration in Frage.

Digitized by Google

Die zuerst zu befürchtende Störung, die durch eine zu starke Adsorption des Chinons an den Bakterienzellen verursacht sein konnte, tritt nicht auf. Die Wirksamkeit der Bakterien ist so groß, daß die geringen Mengen, die man zu den Bestimmungen braucht, keinen beachtlichen Fehler nach sich ziehen. Dies wurde durch vorherige Kontrollen an Bakterien in reiner Chinonlösung festgestellt, wobei der ganze Chinon-Einsatz zu 97 Proc. nach längerer Zeit wieder gefunden wurde. Damit war gleichzeitig bewiesen, daß die Bakterien für sich allein auf Chinon nicht chemisch einwirken, daß somit der Alkohol eine Reaktionskomponente bei seiner Hydrierung darstellt.

Die erste Versuchsreihe, die wir bringen, ist mit demselben Bakterienmaterial, wie die auf S. 100 wiedergegebenen O_2-Versuche (Stamm **W** vom 15. 2. 28) ausgeführt, so daß man sie damit vergleichen kann. Nur kam es hier später als dort, nämlich am 5. 3. 28 zur Verwendung. Die molaren Konzentrationen, sowie die Bakterienmenge, bezogen auf Gesamtflüssigkeit, wurden angenähert wie dort gewählt.

Bei diesen Versuchen mußte nicht die oben geschilderte umständliche Methode befolgt werden. Es genügte, aus einem größeren Ansatz, der durch vorheriges Schütteln jeweils homogenisiert wurde, von Zeit zu Zeit Pipettenproben zu entnehmen, diese in der Zentrifuge zu klären und die von der Bakterienmasse befreite Lösung nach dem Ansäuern und nach Zugabe von Kaliumjodid mit $^n/_{100}$-Thiosulfatlösung und Stärke zu titrieren.

Die Methode ist nicht besonders genau, aber wie eine vergleichende Prüfung zeigte, für unsere Zwecke durchaus genügend. Bei allen Bestimmungen wurde vollkommen gleichmäßig verfahren, derart, daß der Abstand zwischen Entnahme und Titration stets der gleiche war. In den folgenden Reihen wurde die Umsatzgeschwindigkeit bei verschiedenen Chinon-Konzentrationen, nämlich bei $^n/_{250}$, $^n/_{125}$ und $^n/_{62,5}$ geprüft. Außer dem Material vom 15. 2. 28, Stamm **W** (Reihe A) kam noch solches vom 19. 3. 28, Stamm **X** (Reihe B) zur Verwendung, das am 20. 3. 28 eingesetzt wurde.

Die Ansätze hatten nachstehende Zusammensetzung:

Digitized by Google

Je 1 ccm Suspension (in Reihe A 14,5 mg, in Reihe B 19,3 mg Bakterien-Trockensubstanz).

Die unten angegebenen ccm einer Stammlösung, in der 0,216 g reinstes Chinon in 10 ccm Alkohol, 20 ccm $^{m}/_{5}$-Acetatpuffer p_H 5,6 und 170 ccm Wasser (luftfrei) gelöst waren. Jeder Ansatz wurde mit luftfreiem Wasser auf 99 ccm gebracht.

	I	II	III
Chinon-Stammlösung, ccm. .	80	40	20

Die Bakteriensuspension wurde unmittelbar vor Beginn des Versuchs in die Lösung hineinpipettiert, Temperatur 28,77 und 28,57°.

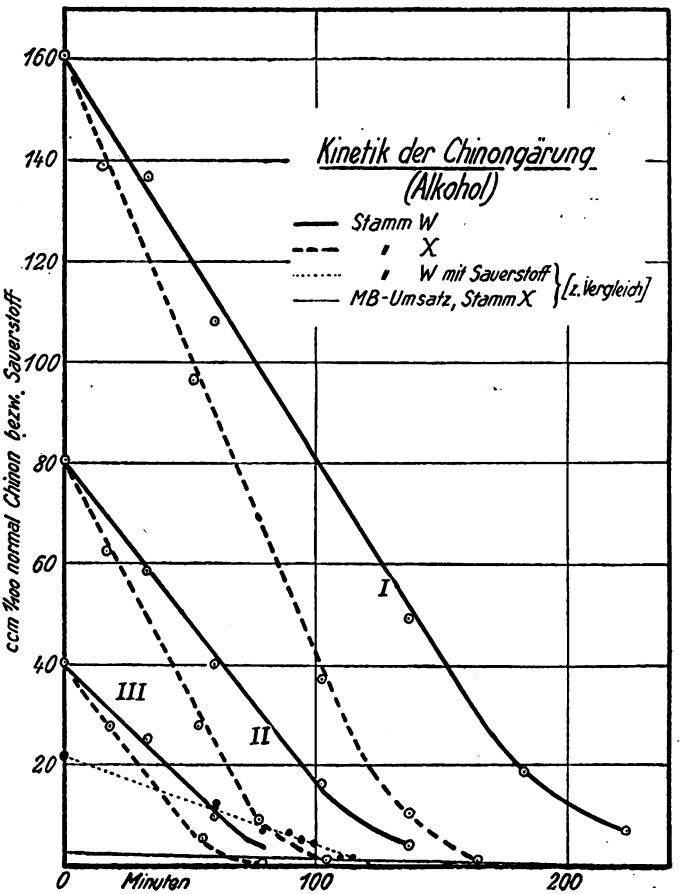


Fig. 2.

Digitized by Google

Ein Ansatz gleicher Art enthielt keinen Alkohol. Nach 25, 69, 121, 1080 Minuten wurden 97,3, 97,3, 97,4, 97,5 Proc. des eingesetzten Chinons wiedergefunden.

Das Kurvenbild (Fig. 2) gibt die erhaltenen Resultate für die Chinongärung wieder; wir verzichten auch hier auf die tabellarische Wiedergabe der Einzelwerte.

Auch beim Chinon ist der Verlauf der Umsatzkurve grundsätzlich linear, wie beim Sauerstoff. Die Ansätze III laufen auch hier nicht ganz parallel zu denen mit höheren Konzentrationen, ohne daß wir die kleine Divergenz erklären könnten. Erst nahe beim totalen Chinon-Verbrauch verlangsamt sich auch in den Reihen I und II die Reaktion, aber die Übereinstimmung des geradlinigen Kurvenganges deutet zweifellos an, daß man auch hier, wie beim Sauerstoff, eine Reaktion nullter Ordnung vor sich hat, und daß erst gegen das Ende hin eine sekundäre Störung eintritt, die wohl auf die ungenügende Schärfe der analytischen Bestimmung bei diesen äußerst kleinen Konzentrationen zurückzuführen ist. Ferner ist hinzuweisen auf die grundsätzliche Übereinstimmung der Umsatzzeiten mit denen des Sauerstoffs, die das Chinon, wenigstens für die hier geprüften Konzentrationen, als Wasserstoffacceptor bei der biologischen Essigsäuregärung ebenso geeignet erscheinen lassen, wie den Sauerstoff selbst.

Vor allem spricht hierfür auch die absolute *Unempfindlichkeit* der Bakterien gegen das Hydrierungsprodukt, *gegen Hydrochinon*, die wir auch gegenüber der Sauerstoffgärung des Alkohols geprüft haben. Dazu dienten 6 Ansätze im Barcroft-Apparat, die mit wechselnden Mengen Hydrochinon ausgeführt wurden.

Sie enthielten: Je 1 ccm Bakteriensuspension (13,3 mg Trockensubstanz vom 13. 10. 28, Stamm Ω, Versuchstag: 18. 10. 28), je 1 ccm $^{m}/_{5}$-Acetatpuffer $p_{H} = 5{,}6$, je 1 ccm $^{m}/_{1}$-Alkohol, Gesamtvolumen 10 ccm. Temperatur 28,58°. Die Hydrochinon-Konzentrationen waren die folgenden:

I	II	III	IV	V	VI
0	0	$^{m}/_{500}$	$^{m}/_{250}$		$^{m}/_{140}$

Die Tabelle lehrt, daß das Hydrochinon nicht den geringsten Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch ausübt, alle

Digitized by Google

Tabelle 5.

Min.	I	II	III	IV	V	VI
5	185	173	184	186	176	182
10	—	—	—	—	—	—
15	192	179	196	198	185	193
20	—	—	—	—	—	—
25	167	161	173	174	162	176
30	—	—	—	—	—	—
35	181	183	185	191	176	183

Ansätze verlaufen vollkommen gleichartig. Die Konzentrationen von IV und V entsprechen der meist angewandten Chinon-Konzentration.

Daß Hydrochinon den Bakterien gegenüber auch nicht als Donator wirkt, d. h. daß seine Autoxydation in ihrer Gegenwart nicht beschleunigt wird, geht aus dem Resultat der nachfolgenden Versuche hervor, wurde aber noch in besonderen Ansätzen festgestellt, bei denen das zuletzt verwendete Bakterienmaterial (Ω, Versuchstag 15. 10. 28), teils leer, teils in $^{m}/_{250}$-Hydrochinon-Konzentration unter Luft geschüttelt wurde. Der Eigenverbrauch der Bakterien an O_2 wurde nicht gesteigert, sondern eher um eine Kleinigkeit vermindert.

Wenn die Bakterien weggelassen waren, war unter den hier angewandten Bedingungen ($^{m}/_{250}$-Hydrochinon) auch nach 24 Stunden keine O_2-Aufnahme zu verzeichnen, eine Tatsache, die als Voraussetzung für die Auswertung der Versuche mit Chinon festgestellt werden mußte.

Die Hemmung der Chinongärung durch Blausäure.

Während die durch O_2 vermittelte bakterielle Essigsäuregärung gegen Blausäure sehr empfindlich ist, bedarf es ziemlich hoher Blausäure-Konzentrationen, um die Reaktion auch bei Gegenwart von Chinon zu verzögern. Die Bestimmungen entsprechen durchaus denen der nicht gehemmten Reaktion. Die Blausäure kam in der jeweils vermerkten Menge zur Anwendung. Eine Latenzzeit von 45 Minuten ließ das Hemmungsmittel auf die Bakterien zur Wirkung kommen; erst dann wurde die Chinon-Alkohollösung den Ansätzen zugefügt.

Digitized by Google

Diese sind gleichzeitig mit neuen, nicht gehemmten Chinonversuchen angestellt worden, in derselben Weise wie dies beschrieben ist.

Stamm X, Versuchszeit: 27.—29. 3. 28. Die Blausäure-Zusätze waren die folgenden:

	I	II	III	IV	V
ccm $^n/_{10}$-KCN	0	2	3	4	10
ccm $^n/_5$-Essigsäure . . .	0	1	1,5	2	5
Lösung auf n-HCN . .	0	$^n/_{500}$	$^n/_{333}$	$^n/_{250}$	$^n/_{100}$

Zuvor war die vollkommene Wirkungslosigkeit von $^n/_{5000}$, $^n/_{1000}$- und $^n/_{750}$-HCN in gleichartigen Ansätzen festgestellt worden. Wie man sieht (Fig. 3) wird die Alkohol-

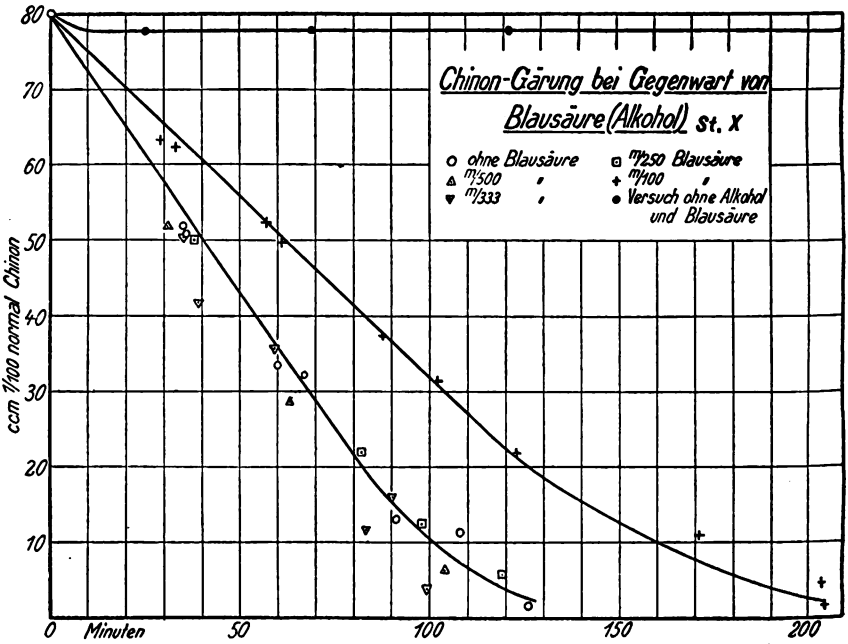


Fig. 3.

Dehydrierung durch Chinon in der lebenden Bakterienzelle durch $^n/_{250}$-Blausäure noch nicht nachweisbar gehemmt, erst die recht starke Konzentration von $^n/_{100}$ übt einen Einfluß aus, der aber auch nicht erheblich ist, da er die Zeit des völligen

Digitized by Google

Umsatzes nicht einmal verdoppelt: 220 Minuten gegen 130 im HCN-freien Ansatz. Methylenblau verhält sich gegen Blausäure gleichartig dem Chinon. Darüber wird in einem späteren Kapitel berichtet.

Das Enzymsystem der von uns benutzten Essigsäurebakterien zeigt somit ein analoges Verhalten wie andere Oxydo-Reduktions-Systeme gegenüber der Blausäure: Große Empfindlichkeit gegen sie mit Sauerstoff als Reaktionskomponente, ungleich geringere, wenn O_2 durch einen chinoiden Wasserstoffacceptor ersetzt ist. Diesem fast allgemein bei Dehydrierungsprozessen mit Sicherheit festgestellten Unterschied im Hemmungsgrad hat der eine von uns früher dadurch näher zu kommen versucht, daß er annahm, das normale enzymatische Dehydrierungs-System bestehe aus 2 Teilen, einer *Dehydrase*, durch die O_2 zu Hydroperoxyd hydriert werde, und einer *Katalase*, die das Hydroperoxyd alsbald in Sauerstoff und Wasser zerlege. Werde nun die gegen HCN empfindliche Katalase außer Wirksamkeit gesetzt, so komme es zu einer Anhäufung von Hydroperoxyd, das seinerseits die Dehydrase hemme.

Diese Vorstellung hat sich für ein bestimmtes Oxydo-Reduktions-System, für die sog. Xanthinoxydase als richtig erwiesen[1]), ob sie auch hier Geltung beanspruchen kann, ist zum mindesten zweifelhaft. Wir werden im IV. Abschnitt kurz auf die Katalase der Essigsäurebakterien eingehen.

Die Tatsache der einseitigen Schädigung der O_2-Dehydrierung hat in der letzten Zeit zu Bestrebungen geführt, die Theorien der Sauerstoff- und der Wasserstoff-Aktivierung (Dehydrierung) zu verbinden. Nach dem Vorgang von A. von Szent-Györgyi[2]) und C. Oppenheimer[3]) neigen jetzt manche Biochemiker, in neuerer Zeit auch die Cambridge-Schule, zu der Kompromißvorstellung, es genüge nicht, daß der Wasserstoff des Substrats (oder Donators) aktiviert werde, auch der Sauerstoff bedürfe der Aktivierung, solle er mit aktiviertem Wasserstoff zur Umsetzung gelangen. Und diese

[1]) Dixon u. Thurlow, Bio. J. XIX, 175, 507, 672 (1925).
[2]) Bio. Z. 150, 195 (1924).
[3]) Die Fermente und ihre Wirkungen, Band II, 1291 (1926).

Digitized by Google

Aktivierung des Sauerstoffs werde durch Blausäure verhindert, da dieses Hemmungsmittel die (eisenhaltige) Enzymoberfläche unwirksam mache. Dies würde also besagen, daß das Enzym sowohl gebundenen Wasserstoff wie freien molekularen Sauerstoff aktivieren könne, und daß die Blausäure nur die eine Hälfte seiner Wirksamkeit, nämlich die gegenüber dem Sauerstoff, hervorragend schädige. Der einfachere Vorgang wäre dann die Dehydrierung des Substrats (in unserem Fall des Alkohols) mit Chinon oder Methylenblau, katalytisch beschleunigt allein durch die wasserstoffaktivierende Funktion, der kompliziertere die Dehydrierung durch Sauerstoff, dem die Hilfsleistung von dessen Aktivierung zur Seite zu stehen hätte. Folgerichtig hätte man es also mit zwei verschiedenen Enzymen zu tun.

Diese Vermittlungstheorie halten wir aus verschiedenen Gründen für einen nicht befriedigenden Notbehelf. Wenn schon eine Aktivierung von gebundenem Wasserstoff stattfindet, warum bedarf dann auch noch der Sauerstoff der Aktivierung und warum können die chemischen Acceptoren, deren Oxydationspotential doch kleiner ist als das des Sauerstoffs, ihrer entbehren? Wir glauben, der Beantwortung der sehr wichtigen Frage in diesem Untersuchungsgebiet auf experimentellem Wege näher gekommen zu sein, als es jene dualistische Hilfstheorie unserer Meinung nach vermag.

Es seien zuerst die Versuche wiedergegeben, die wir als Grundlage für die weitere Erörterung der Frage benötigen. Wir haben geprüft, in welcher Weise sich die Dehydrierung des Alkohols durch unsere Essigsäurebakterien vollzieht, wenn wir ihnen *gleichzeitig* und in einer der Größenordnung nach gleichen Konzentration sowohl Sauerstoff als Chinon zur Verfügung stellen. Daß Hydrochinon bei Gegenwart von Sauerstoff von den Bakterien *nicht* zu Chinon dehydriert wird, wurde, wie schon erwähnt, durch besondere Prüfung festgestellt.

Man wiederholte die früheren Versuche des Chinonverbrauchs unter gleichen Bedingungen und mit gleichem Bakterienmaterial parallelgehend, und zwar a) in O_2-gesättigter, b) in N_2-gesättigter Lösung jeweils unter den beiden Gasen.

Digitized by Google

Die Methode ist dieselbe wie oben. Die Bakterien stammten aus der Ernte vom 4. 5. 28 (Stamm Y). Ausführung am 7. 5.—23. 5. 28 in 13 parallelen Serien. Außerdem wurde noch eine, im wesentlichen übereinstimmende Versuchsreihe mit Stamm X durchgeführt, die wir hier nicht wiedergeben.

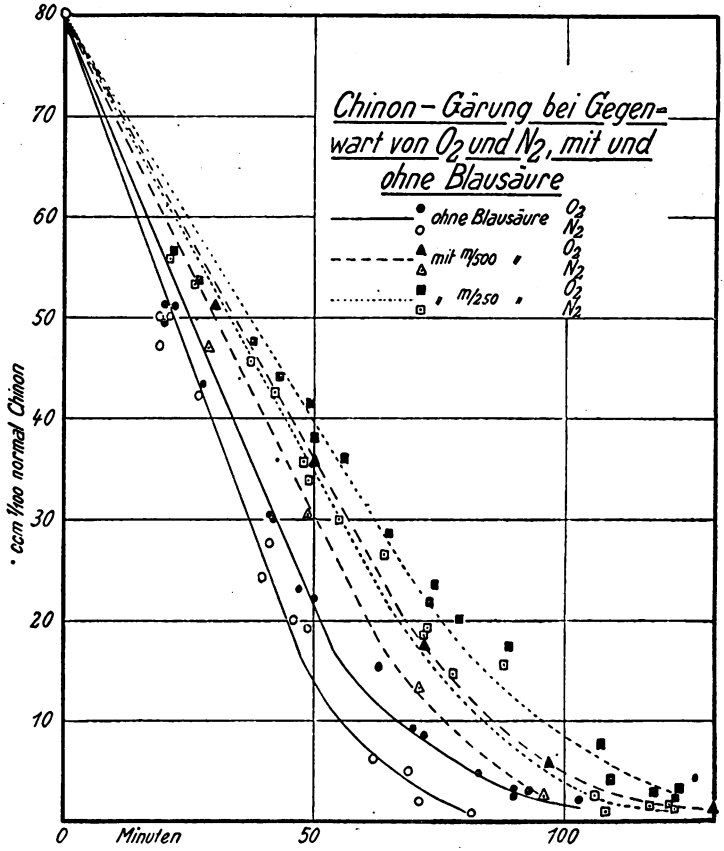


Fig. 4.

Die zahlreichen Bestimmungen der Umsatzwerte auf Fig. 4 lassen deutlich erkennen, daß in den Versuchen unter Sauerstoff und unter Stickstoff der Chinonverbrauch keinen *großen* Unterschied aufweist, daß aber die Geschwindigkeit mit der das Chinon hydriert wird, bei Gegenwart von Sauerstoff in *allen* Ansätzen um ein Merkbares kleiner ist als in

Digitized by Google

den N_2-Reihen. Man sieht auch, daß die Differenz in der Umsatzgeschwindigkeit in dem Maße zunimmt, als die Konzentration des Chinons sich vermindert.

Über die Beteiligung des Sauerstoffs sagen diese Versuche noch nichts aus. Darüber erhalten wir Auskunft durch einen Vergleich der O_2-Absorption der genau wie oben zusammengesetzten chinonhaltigen und chinonfreien Ansätze im Barcroft-Apparat.

Je 3 gleiche Ansätze, und zwar A_I, A_{II}, A_{III} mit je 4,32 mg Chinon, B_I, B_{II}, B_{III} ohne Chinon; beide Reihen unter Luft und gleichzeitig in den Thermostaten eingesetzt. Bakterien vom 4. 5. 28 (Y). Tag der Ausführung des Versuchs 24. 5. 28. Temperatur 28,54°. 1 ccm der üblichen Bakteriensuspension wurde auf das 10fache verdünnt, davon je 1 ccm verwendet. Dazu kamen je 1 ccm Pufferlösung $p_H = 5{,}6$, 7,5 ccm Wasser und 0,5 ccm Alkohol. Für die Reihe A war das Chinon im Alkohol gelöst. 10 Minuten nach Zugabe der Chinonlösung begann der Versuch. Dadurch ist bereits ein kleiner Verbrauch (etwa 10 Proc.) an Chinon bedingt.

Unter B : A ist das Verhältnis der O_2-Aufnahmen zu verstehen.

Tabelle 6.

Min.	A_I	A_{II}	A_{III}	B_I	B_{II}	B_{III}	B : A
20	4	4	6	46	50	44	12
40	11	13	12	54	55	53	4,5
60	12	14	17	51	62	49	3,8
80	29	34	36	48	54	50	1,6
100	48	47	50	62	66	58	1,3
120	51	51	54	59	67	62	1,2
140	54	57	53	59	70	59	1,1

Dieser Versuch, der mit gleichartigem Ergebnis auch mit anderem Bakterienmaterial mehrfach wiederholt ist, erlaubt, im Verein mit den vorhergehenden Bestimmungen des zeitlichen Chinonverbrauchs unter O_2 und N_2 folgendes auszusagen.

1. Die Dehydrierung von Alkohol wird durch ein und dasselbe Enzym beschleunigt, gleichgültig, ob molekularer Sauerstoff oder Chinon als Wasserstoffacceptor zugegen sind. Wären zwei getrennte Enzyme im Spiele, so wäre nicht einzusehen, warum die Umsetzung mit Sauerstoff beinahe vollständig zum Stillstand kommt, solange Chinon da ist, nach

Digitized by Google

dessen Verbrauch aber nahezu den normalen Umfang erreicht. Man sieht aus Tab. 6, daß innerhalb der ersten halben Stunde die „Chinongärung" 12mal stärker ist als die O_2-Gärung. Würde man die ersten 10 Minuten, die zur Einstellung des Temperaturgleichgewichts erforderlich waren, mit berücksichtigen, käme ein noch größeres Verhältnis heraus. Nach 80—100 Minuten, wenn nach Fig. 2 das Chinon so gut wie vollständig verbraucht ist, hat der O_2-Umsatz, im Maß des Chinonverbrauchs zunehmend, praktisch die normale Höhe erreicht; nach 140 Minuten ist nur noch eine kleine Differenz erkennbar.

2. Die Wasserstoff übertragende Wirkung des Enzyms ist, wenn wir sie hier nach der Geschwindigkeit des jeweiligen Umsatzes gegenüber den beiden Wasserstoffacceptoren charakterisieren, für Chinon merklich größer als für Sauerstoff. Dies geht bereits aus der Umsatzkurve (Fig. 2, S. 111) hervor. Deren linearer Verlauf deutet gleichzeitig an, daß die Adsorption der beiden Acceptoren aus der Lösung an die aktive Oberfläche mit einer Geschwindigkeit vor sich geht, die auf jeden Fall diejenige des chemischen Umsatzes um ein Vielfaches übertrifft. Wenn aber nach unseren letzten Versuchen bei gleichzeitiger Gegenwart von O_2 und Chinon das Chinon überragend, wir können sagen, fast vollständig die Dehydrierung des Alkohols übernimmt, also von der aktiven Enzym-Oberfläche beinahe allein Besitz ergreift, so kann das in nichts anderem als in der adsorptiven Verdrängung des Sauerstoffs durch das Chinon seine Ursache haben. Das Adsorptionsvermögen von Chinon auf der wirksamen Oberfläche ist um ein Vielfaches größer, als das des Sauerstoffs.

Die Hemmung der Oxydationsreaktionen durch Blausäure beruht nun nach Warburg in einer reversiblen Adsorption dieses Stoffes auf der wirksamen Enzym-Oberfläche, die den Zutritt des Sauerstoffs verhindert. Wenn diese Deutung richtig ist, so muß die Übertragung der gleichen Vorstellungen auch auf das Chinon gestattet sein. Nach den hier mitgeteilten Befunden hemmt das Chinon in grundsätzlich gleicher Weise wie die Blausäure die „Oxydation" des Alkohols durch Sauerstoff. Seine — des Chinons — eigene Beteiligung an der

Digitized by Google

Reaktion wird durch Blausäure deshalb erheblich weniger gehemmt als die O_2-Reaktion, weil Chinon vermöge seiner viel stärkeren Adsorbierbarkeit der von der Blausäure betätigten Konkurrenz um die wirksame Oberfläche viel erfolgreicher entgegentreten kann.

Die weitere experimentelle Prüfung der Folgerungen, die sich aus dieser Betrachtung ergeben, ist von verschiedenen Seiten aus in Angriff genommen. Wir glauben schon jetzt, daß sich der verschiedene Hemmungsgrad, unter dem die durch Sauerstoff einerseits und durch chinoide (und auch andere dem Sauerstoff gegenüber höher molekulare) Verbindungen andererseits vermittelten Dehydrierungen bei Gegenwart von Blausäure stehen, auf diese Art viel plausibler und einheitlicher erklären läßt als aus der das Prinzip der Wasserstoff- und Sauerstoffaktivierung kombinierenden Hypothese, von der oben die Rede war. Ob die wirksame Oberfläche Eisen enthält oder nicht, das fällt nicht in den Bereich dieser Diskussion, hat auch, wie schon mehrfach hervorgehoben, für den Wert oder Unwert der Dehydrierungstheorie keine Bedeutung.

Die Essigsäuregärung des Alkohols bei Gegenwart von Methylenblau.

Dieses Kapitel schließt sich in seinen Gedankengängen den vorhergehenden eng an. Unsere messende Untersuchung hat im einfachen Chinon einen Wasserstoffacceptor von hervorragender Brauchbarkeit erkannt, von erwünschter Löslichkeit, bequemer Bestimmbarkeit, die sich mit großem Reaktionsvermögen und der hier besonders wertvollen Eigenschaft der geringen Autoxydierbarkeit seines Hydrierungsprodukts vereinigen. Wir möchten allgemein bei Dehydrierungsarbeiten dem Chinon vor dem Methylenblau den Vorzug geben.

Bei der Kritik der viel angewandten, von der Thunbergschen Schule ausgebauten Methode der Methylenblau-Entfärbung[1]) zur Charakterisierung und Messung von Oxydo-

[1]) Über die von uns benutzte Variante der Thunbergschen Methode wird A. Bertho noch berichten.

Digitized by Google

Reduktionen ist es von Wichtigkeit, die Kinetik des Vorgangs zu kennen. Wir haben sie unter anderem auch hier studiert. Denn es ist offenbar nicht gleichgültig für die Schärfe der Methode, ob der Farbstoff im Sinne einer logarithmischen Umsatzkurve sich erst allmählich zum Nullwert (Entfärbung) umsetzt, oder ob nach Art einer Reaktion nullter Ordnung in gleichen Zeiten gleiche Mengen reagieren.

Der Methylenblau-Verbrauch wurde analog wie bei Sauerstoff und Chinon bestimmt, derart, daß man aus einer Serie von 5—6 Einzelansätzen in Thunbergröhren, die unter peinlichstem O_2-Ausschluß mit der gleichen Suspension beschickt waren, nach bestimmten Zeiten einen Ansatz nach dem anderen sorgfältig mit $^n/_{100}$-Titantrichloridlösung — deren Titer jeweils unmittelbar vor der Analyse kontrolliert wurde — auf noch vorhandenen Farbstoff titrierte. Die Rohre wurden im Thermostaten bewegt.

Die einzelnen Ansätze enthielten je 1 ccm Bakteriensuspension (am 19. 3. 28, 14 Tage vor Ausführung der Versuche geerntet, Stamm Y), 1,5 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, Gesamtvolumen einschließlich Alkohol 15 ccm. Die Rohre wurden durch wiederholtes Einleiten von reinstem Stickstoff sauerstofffrei gemacht. Hierauf fügte man die Lösung von 5 mg Methylenblau in 0,75 ccm Alkohol hinzu und spülte mit 1 ccm Wasser nach. Temperatur 28,55°.

Ein *Ansatz ohne Alkohol* zeigte eine geringfügige Eigenreduktion der Bakterien. Sie betrug nach 1 Stunde 4,6, nach 4 Stunden im ganzen 15 Proc. des angewandten Methylenblaus.

Mit demselben Material und in engem Zusammenhang mit der ersten Aufgabe wurde die *Umsatzkurve der durch Blausäure beeinflußten Reaktion* ermittelt. Die Zubereitung der Einzelansätze unterschied sich nur dadurch von der der vorigen, daß man vor Zugabe des Farbstoffs der Blausäure 45 Minuten lang Zeit ließ, sich mit den Bakterien auseinanderzusetzen. Es waren folgende HCN-Dosen. Die Lösungen sind an Methylenblau $^n/_{600}$.[1])

[1]) Der von uns benutzte Farbstoff, Methylenblau B extra, verlor bei der Entwässerung, zuerst im Vakuumexsiccator bei 20°, nachher bei 80°, die 4 Mol entsprechende Menge Wasser, 18—19 Proc. Mol.-Gew. 392.

Digitized by Google

	II	III	IV	V
		$^m/_{10}$		
ccm KCN-Lösung .	0,3	0,6	1,5	0,3 $^m/_1$
ccm $^m/_5$-Essigsäure .	0,15	0,3	0,75	1,5
HCN-Konzentration.	$^m/_{500}$	$^m/_{250}$	$^m/_{100}$	$^m/_{50}$

Die Befunde sind aus dem Kurvenbild (Fig. 5) zu ersehen. Hier prägt sich nicht mehr wie in den Versuchen mit Sauerstoff und Chinon der Umsatz in Gestalt einer Geraden aus, es werden nicht wie dort in gleichen Zeiten gleiche Mengen an Farbstoff verbraucht, sondern die starke Krümmung der Kurve deutet auf einen weniger übersichtlichen Reaktionsverlauf.

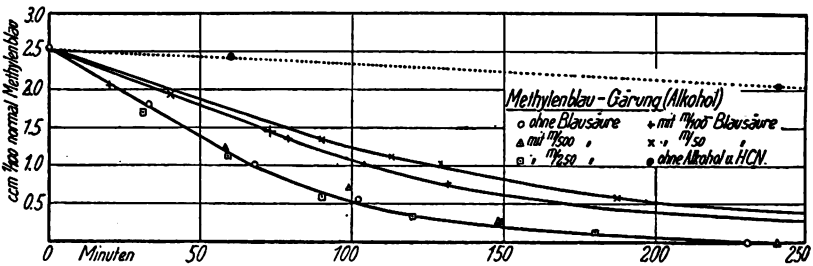


Fig. 5.

So sehen wir z. B., wenn wir einige Zahlen herausgreifen, nach 70 Minuten 60 Proc., nach weiteren 35 Minuten 20 Proc. und erst nach weiteren 135 Minuten die letzten 20 Proc. des Farbstoffs umgesetzt.

Die Ursache für diesen Reaktionsverlauf ist kaum in einem anderen Mechanismus, der das Methylenblau von den übrigen Acceptoren grundsätzlich unterschiede, zu suchen. Die Hemmung, die hier offenbar vorliegt, ist vielmehr wohl bedingt durch eine spezifische Schädigung, die der Farbstoff selbst und namentlich sein Hydrierungsprodukt, das Leukomethylenblau, ausübt, das im steigenden Maße seiner Entstehung an der wirksamen Oberfläche adsorbiert bleibt. Darüber belehrt auch der folgende Versuch vom 6. 4. 1927.

Je 1 ccm Bakteriensuspension (vom 26. 3. 27, Stamm H) in 2 Parallelansätzen in Thunbergröhren in 10 ccm Flüssigkeit, die außer Wasser 1 ccm Phosphatpuffer $p_H = 7{,}6$, 0,5 ccm Alkohol enthielten, im Thermostaten bei 28,7° geschüttelt, brauchte zur Entfärbung von

Digitized by Google

0,5 mg Methylenblau 80 Minuten. Der gleiche Ansatz hatte die 13fache Farbstoffmenge, deren molare Konzentration diejenige von O_2 in Wasser noch nicht ganz erreicht — er ist auf Methylenblau $^m/_{000}$ —, auch nach 48 Stunden noch nicht merkbar aufgehellt.

Die Methylenblaumenge muß auf Grund dieser Beobachtungen bei Dehydrierungsversuchen sorgfältig auf das vorliegende Enzymmaterial abgestimmt werden. Überdosierung kann, wie das angeführte Beispiel zeigt, zu irrtümlichen Schlüssen bezüglich der Aktivität führen.

Wenn man die Umsatzkurve von Methylenblau mit denjenigen von Sauerstoff (Fig. 1) und Chinon (Fig. 2) vergleichen will, so muß man berücksichtigen, daß die Konzentration des Farbstoffs in mehr als 10fach größerem Maßstab ausgedrückt ist als bei den beiden anderen Wasserstoffacceptoren. Im Maßstab jener Figuren dargestellt, würde die Umsatzkurve von Methylenblau sich nur wenig gegen die Horizontale neigen, wie dies in Fig. 2 (unterste, gegen die Abszisse kaum geneigte Kurve) angedeutet ist. *Die Geschwindigkeit der Essigsäuregärung mit Methylenblau als Wasserstoffacceptor ist also sehr viel kleiner, von anderer Größenordnung als die gleiche Reaktion mit Sauerstoff und Chinon.*

Greifen wir aus den ersten Zeiten, etwa innerhalb der ersten 60 Minuten, den Umsatz zum Vergleich heraus, so verhalten sich bei Berücksichtigung gleicher Stämme die Umsatzgeschwindigkeiten mit Methylenblau, Sauerstoff und Chinon wie 1:12:30.

Die geringe Leistung des Farbstoffs bei der Essigsäuregärung kommt auch in den nach der Thunbergschen Methode gemessenen Entfärbungszeiten zum Ausdruck. Wir führen sie in der nachfolgenden Tabelle für einige unserer Bakterienstämme an und bemerken, daß zwischen O_2-Verbrauch und Methylenblau-Entfärbung immer die zu erwartende Proportionalität besteht. Einem O_2-Verbrauch von rund 2 ccm pro Stunde durch 1 ccm Bakteriensuspension entsprach eine Entfärbungszeit von 20—30 Minuten, die weniger wirksamen Bakterien von rund 1 ccm O_2-Umsatz pro Stunde brauchten 60—80 Minuten zur Entfärbung der gleichen Farbstoffmenge.

Man benutzte, wie zumeist in den anderen Versuchen, 1 ccm Suspension, 0,4 g Alkohol, 0,5 mg Methylenblau, 1 ccm $^m/_{10}$-Phosphatpuffer $p_H = 7{,}6$ oder $^m/_5$-Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, Gesamtvolumen 10 ccm.

Digitized by Google

Tabelle 7.

Bakterienstamm	*H* (26. 3. 27)	*J* (4. 5. 27.)	*K* (21. 5. 27)	*Q* (31. 10. 27)	*T* (6. 12. 27)	*Z* (19. 6. 28)
mg Trockensubst.	15,0	15,3	13,5	8,1	12,0	15,8
Temperatur . . .	28,8°	28,95°	28°	28,72°	28,7°	28,56°
ccm O_2-Verbr. pro Stunde	2,3	1,1	nicht best.	nicht best.	1,6	2,1
Entf. Zeit (Min.)	17	70	61	80	30	18

Die Bakterien *T* hatten nach 10 Tagen die Entfärbungszeit um 50 Proc. erhöht; sie brauchten jetzt 45 Minuten. Dagegen zeigte sich bei frischen Bakterien kein Unterschied, ob die Versuche bei $p_H = 7{,}6$ oder 5,6 angestellt wurden, durchaus in Übereinstimmung mit den Verhältnissen, wie sie beim Sauerstoff angetroffen worden sind.

Für quantitative Zwecke halten wir die Entfärbungsmethode wegen des flachen Auslaufs der Kurve nicht für geeignet, wir haben sie darum auch nur zur Orientierung benutzt und um in ihren Resultaten das Ergebnis der Titrationsversuche qualitativ bestätigt zu finden.

Würde man das Sauerstoffäquivalent für die in 17 Minuten entfärbten 0,5 mg Methylenblau zum Maßstab für den Umsatz der beiden Wasserstoffacceptoren nehmen, so käme man zu einer 47mal größeren Umsatzgeschwindigkeit für Sauerstoff, da 0,5 mg Methylenblau 14 cmm O_2 entsprechen.

Die *hemmende Wirkung der Blausäure auf die Methylenblaugärung* der hier studierten Essigsäurebakterien ist von ungefähr der gleichen Stärke wie gegenüber dem Chinon, was erklärlich ist, wenn man den Hemmungsvorgang von der Seite der Adsorption aus betrachtet. Gegenüber der großen Adsorbierbarkeit des Farbstoffes verschwindet im Sinne unserer Auffassung die der Blausäure fast völlig. Aus der Fig. 5, auf der auch diese Ergebnisse dargestellt sind, kann man entnehmen, daß bis zur Konzentration von $^n/_{250}$ das Hemmungsmittel überhaupt nicht beachtet wird, ebenso wie dies beim Chinon festgestellt wurde. Bei $^n/_{100}$ tritt die Hemmung deutlicher in Erscheinung, bei $^n/_{50}$ wird der Umsatz in den ersten

Digitized by Google

Zeiten der Reaktion auf die Hälfte reduziert, die Entfärbungszeit auf rund das Dreifache gesteigert. Die Bakterien waren am 19. 3. 1928 geerntet, Stamm X. Versuchstag: 19. 4. 1928. Entfärbungszeit-Bestimmungen, die mit dem gleichen Material in den gleichen Ansätzen durchgeführt wurden, stimmten mit dem Endresultat der Titrationsansätze gut überein. Jeder Ansatz doppelt.

	ohne HCN	$^{n}/_{100}$-HCN	$^{n}/_{50}$-HCN
Entfärbungszeit (Minuten) . .	240	500	650

Die Alkohol-Dehydrierung bei Gegenwart von Methylenblau und Sauerstoff.

Die Dehydrierung des Alkohols durch Essigsäurebakterien erfolgt in Gegenwart von Chinon und Sauerstoff, wie S. 118 gezeigt wurde, in der Weise, daß der Sauerstoff zu Anfang gegenüber dem andern Wasserstoffacceptor, dem Chinon, fast vollständig zurücktritt und mit dessen Hydrierung zu Hydrochinon mehr und mehr an Umsatz gewinnt, bis schließlich praktisch die Geschwindigkeit der normalen Sauerstoffreaktion erreicht wird. Beim Methylenblau liegen die Verhältnisse von vornherein deshalb anders, weil sein Hydrierungsprodukt, das Leukomethylenblau, durch Sauerstoff zum Farbstoff zurückoxydiert wird.

Die Versuche, die über die Alkohol-Dehydrierung durch Essigsäurebakterien mit Methylenblau in Gegenwart von Sauerstoff (Luft) ausgeführt wurden, gaben unerwartete Ergebnisse, die in zahlreichen Ansätzen mit verschiedenen Stämmen mit aller Sicherheit festgelegt wurden. Man fand nämlich, daß die Sauerstoffaufnahme durch die Gegenwart des Farbstoffs, dessen Konzentration bis auf $^{m}/_{1000}$, also erheblich über die des Sauerstoffs (in Luft) gesteigert wurde, sich nicht in meßbarem Betrag veränderte. Zum Beleg seien zwei charakteristische Versuchsreihen wiedergegeben.

A. Bact. orleanense, Stamm P vom 21. 10. 27. Versuchstag 22. 10. 27. 5 Schüttelgefäße mit je 1 ccm Bakteriensuspension (12,8 mg Trockensubstanz), je 1 ccm $^{m}/_{10}$-Phosphatpuffer $p_H = 7{,}6$, 0,4 g Alkohol, Gesamtvolumen 10 ccm. Temperatur 28,65°. In den Manometern: Hg.

Digitized by Google

	I	II	III	IV	V
Methylenblaulösung (1 ccm = 0,5 mg) . .	0	0	1	2	4
Mol. Konzentration an Methylenblau	0	0	$^{m}/_{8000}$	$^{m}/_{4000}$	$^{m}/_{2000}$

B. Bact. pasteurianum, Ernte vom 27. 10. 28. Versuchstag 5. 11. 28 (11,5 mg Trockensubstanz in 1 ccm Suspension). Ansätze wie bei A, jedoch nur $^{1}/_{5}$ der in 1 ccm Suspension enthaltenen Bakterien (2,3 mg Trockensubstanz). Im Manometer: Brodiesche Lösung. Temperatur 28,92°. Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$.

	I	II	III	IV	V
ccm Methylenblaulösung	0	2	4	6	8
Mol. Konzentration an Methylenblau	0	$^{m}/_{4000}$	$^{m}/_{2000}$	$^{m}/_{1330}$	$^{m}/_{1000}$

Tabelle 8.

Min.	A.					Min.	B.				
	I	II	III	IV	V		I	II	III	IV	V
120	2320	2260	1980	2130	1916	15	172	165	170	173	173
125	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—
245	1850	1930	1530	1730	1780	30	175	163	171	169	173
						40	—	—	—	—	—
						55	175	158	176	174	176
						60	—	—	—	—	—
						75	184	162	177	173	176
						80	—	—	—	—	—
						95	171	151	171	169	172

Aus dem weniger exakten Versuch A (Hg-Manometer) konnte eine geringe Schädigung der O_2-Aufnahme herausgelesen werden, aber B, wie auch mehrere andere Ansätze, zeigen keinen aus der Fehlerbreite herausfallenden Unterschied.

Am nächsten für die Erklärung dieser Beobachtungen läge die Annahme, den Sauerstoffverbrauch aus der mit äußerst großer Geschwindigkeit erfolgenden Autoxydation des jeweils gebildeten Leukomethylenblaus abzuleiten. Aber dem widersprechen zwei Tatsachen, nämlich daß 1. diese Autoxydation, wie wir zeigen werden, ein verhältnismäßig langsam verlaufender Vorgang ist und daß 2. die Umsatzgeschwindigkeit des Methylenblaus die Sauerstoffaufnahme bestimmen müßte. Dann könnte aber gemäß der viel kleineren Geschwindigkeit dieser Reaktion nicht der Umsatz des reinen Sauerstoff-

Digitized by Google

systems, sondern nur ein kleiner Bruchteil davon, nämlich weniger als $^1/_{10}$ erreicht werden.

Das System Methylenblau-Sauerstoff bei gleichzeitiger Gegenwart von Blausäure.

Schon vor längerer Zeit hat Thunberg[1]) über den „Antagonismus" von Blausäure und Methylenblau Versuche angestellt. Er hat gezeigt, daß Muskelgewebe, das durch Blausäure unfähig gemacht wird, Bernsteinsäure bei Gegenwart von Sauerstoff zu dehydrieren, durch Zugabe steigender Mengen von Methylenblau die Fähigkeit zur Aufnahme von Sauerstoff zurückgewinnt. Vor wenigen Jahren sind von v. Szent-Györgyi[2]) Versuche gleicher Art und mit dem gleichen Ergebnis durchgeführt worden. Die von den beiden Autoren beobachtete Tatsache bringt, was auch von v. Szent-Györgyi klar ausgesprochen wird, zum Ausdruck, daß der Sauerstoff nur indirekt zum Zugriff gelangt, nämlich durch Dehydrierung des im enzymatischen Prozeß jeweils gebildeten Leukomethylenblaus. Der Folgerung, die der genannte Autor aus seinen Versuchen zieht, daß durch sie eine sowohl Wasserstoff wie Sauerstoff aktivierende Wirkung des Enzyms angedeutet werde, können wir uns nicht anschließen.

Bei den Essigsäurebakterien liegen nicht die analogen Verhältnisse vor. Setzt man sie unter eine Blausäurehemmung ($^m/_{500}$), durch die die Reaktion mit Methylenblau in ihrer Geschwindigkeit nicht meßbar angetastet, diejenige mit Sauerstoff jedoch auf etwa $^1/_{100}$ verringert wird, so ist zu erwarten, daß in dem System Methylenblau-Blausäure plus Sauerstoff höchstens diejenige Menge O_2 aufgenommen wird, die das jeweils gebildete Leukomethylenblau zur Reoxydation in Anspruch nimmt. Eine etwaige Hemmung dieses Prozesses durch Blausäure ist ausgeschlossen, was durch besondere Versuche festgestellt wurde.

Wir finden, daß die O_2-Aufnahme in dem meist benutzten Ansatz (Methylenblau $^m/_{8000}$) bei Gegenwart von $^m/_{500}$-HCN zwar um das 5—6fache zunimmt gegenüber dem methylen-

[1]) Skand. Arch. 35, 178 (1917). [2]) Bio. Z. 150, 195 (1924).

Digitized by Google

blaufreien Versuch, daß sie aber hinter dem HCN-freien Ansatz um etwa 94 Proc. zurückbleibt. Steigende Methylenblaukonzentration steigert die O_2-Aufnahme etwas, während dies, wie ausgeführt, in dem HCN-freien Versuch nicht der Fall ist.

Auch diese Verhältnisse sind an verschiedenem Material mehrfach geprüft worden. Wir begnügen uns mit der Wiedergabe einer Versuchsreihe.

Die verwendeten Bakterien waren dieselben, die hauptsächlich im III. Abschnitt dieser Abhandlung verwendet wurden: Ernte vom 13. 10. 1928, Stamm **Ω**. Versuchstag: 15. 10. 1928. 13,3 mg (1 ccm Suspension) nahmen in den üblichen Ansätzen pro Stunde rund 2 ccm O_2 auf.

5 Ansätze mit je 1 ccm Bakteriensuspension, 1 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, 0,4 g Alkohol, 0,2 ccm $^m/_{10}$-KCN, 0,1 ccm $^n/_5$-Essigsäure. Vor Versuchsbeginn standen die Bakterien 40 Minuten lang unter Blausäurewirkung. Dann erfolgte die Zugabe des Methylenblaus in folgender Abstufung:

	I	II	III	IV	V
mg	0	0,5	1	2	3
Mol. Konzentration	0	$^m/_{8000}$	$^m/_{4000}$	$^m/_{2000}$	$^m/_{1330}$

Reaktionsgas: Luft. Temperatur 28,54°.

2 Reihen. A mit Methylenblau med. Merck, B mit Methylenblau B extra.

Tabelle 9.

Min.	A.					B.				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
60	11	60	101	140	172	13	69	96	152	179
120	16	58	97	146	178	15	64	102	156	186
180	19	65	102	150	177	12	57	103	158	186
In Proc. der reinen O_2-Gärung	0,8	4	5	7,4	8,8	0,7	4	5	7,7	9,2

Die Versuche stehen in guter Übereinstimmung mit dem zu erwartenden Ergebnis. Die geringe Umsatzgeschwindigkeit des Methylenblaus — im ungehemmten gleichwie im gehemmten Prozeß — läßt für II eine O_2-Aufnahme errechnen, die etwa 6 Proc. von der des normalen Sauerstoffansatzes beträgt. Wir finden rund 4 Proc. Dabei ist zu berücksichtigen,

Digitized by Google

daß die Autoxydation des Leukomethylenblaus keineswegs mit der außerordentlichen Geschwindigkeit vor sich geht, wie sie oben angenommen wurde. Vgl. dazu die Versuche auf S. 131.

Diskussion der Verhältnisse im System Methylenblau-Sauerstoff.

Der Verlauf der Sauerstoffaufnahme in dieser Kombination bei gleichzeitiger Blausäurehemmung, der der Voraussicht entspricht, mußte dargestellt sein, ehe die ungeklärte Tatsache des unveränderten Sauerstoffverbrauchs bei gleichzeitiger Gegenwart des Farbstoffs, über die im vorletzten Kapitel berichtet wurde, erörtert werden kann.

Wenn wir die Immunität der biologischen Alkohol-Dehydrierung durch Chinon und Methylenblau gegenüber Blausäure vom Standpunkt der adsorptiven Verdrängung aus erklären wollen, so müssen wir folgerichtig annehmen, daß die direkte Beteiligung des Sauerstoffs an der Reaktion durch Methylenblau in noch höherem Maße wie durch Chinon und zwar dauernd ausgeschaltet wird. Es ist unserer Meinung nach vollkommen ausgeschlossen, daß Sauerstoff an einer Enzym-Oberfläche in meßbarem Umfang zur Reaktion gelangen kann, deren Träger sich in einer $^{m}/_{1000}$-Methylenblaulösung befindet. Da wir für den Farbstoff — rein physikalisch betrachtet — aus seiner starken Überlegenheit gegenüber der Blausäure eine noch größere Hemmungswirkung als sie diese besitzt, ableiten müssen, so halten wir eine Beteiligung des Sauerstoffs an der Reaktion selbst bei $^{m}/_{8000}$-Methylenblau-Konzentration für äußerst unwahrscheinlich.

Nun ist von den Ergebnissen unserer vergleichenden Messungen äußerst auffallend die Inferiorität, die das Methylenblau gegenüber den beiden anderen Wasserstoffacceptoren in der Dehydrierungsleistung besitzt. Muskelgewebe verhält sich ganz anders. Nach unveröffentlichten Versuchen von K. Frage besteht hier zwischen Methylenblau und Sauerstoff hinsichtlich der Dehydrierungsgeschwindigkeit gegenüber Bernsteinsäure der Größenordnung nach kein Unterschied. Das geringere Reduktionspotential von Methylenblau gegenüber

Digitized by Google

Sauerstoff ist demnach nicht entscheidend. Unserer Meinung nach ist diese Konstante überhaupt nicht bestimmend für die Kinetik der Dehydrierungsvorgänge, wie schon aus dem in dieser Untersuchung gemessenen Verhältnis von Sauerstoff und Chinon hinsichtlich der Umsatzgeschwindigkeit hervorgeht.

Die Erklärung, die uns die wahrscheinliche scheint, finden wir bei der Betrachtung unseres enzymatischen Materials. Wir haben es mit unversehrten lebenden Zellen zu tun und wollen annehmen, die Dehydrierung spiele sich an den wirksamen Oberflächen der Zellsubstanz ab. Daß es auf keine Weise gelingt, das Enzym von der Zelle abzutrennen, wurde schon zu Anfang dieser Abhandlung ausgeführt. Wir glauben, daß die große Überlegenheit von Sauerstoff und Chinon gegenüber Methylenblau so zu deuten ist, daß jene beiden Stoffe vermöge ihres größeren Diffusionsvermögens in die Zelle eindringen können, während der Farbstoff an der Zellwand adsorbiert bleibt. Die enzymatische Dehydrierung geht so in der Hauptsache — zu mehr als 90 Proc. — im Innern der Zelle vor sich, und nur ein kleiner Teil — derjenige, der den Umsatz des Methylenblaus zum Inhalt hat — erfolgt an der äußeren Zellwand. Bei dieser Betrachtung ist es verständlich, daß die Reaktion des Sauerstoffs von der Hemmung durch Methylenblau nur in dem kleinen Umfang erfaßt wird, der sich in dem beschränkten Reaktionsgebiet des Farbstoffs ausdrückt. Der weitaus überwiegende Teil der wirksamen Oberfläche, der im Innern der Zelle, wird von dem Zugriff des Methylenblaus nicht berührt. Und da außerdem die Reoxydation des hydrierten Farbstoffs ebenfalls Sauerstoff verbraucht, so bieten sich dem Verständnis für die praktisch unbehinderte Sauerstoffreaktion auch bei Anwesenheit des Farbstoffs keine weiteren Schwierigkeiten. Der Blausäure sind alle wirksamen Oberflächen unbehindert zugänglich. Daher wird die Dehydrierung durch Sauerstoff durch sie unverzüglich zum Stillstand gebracht, ob Methylenblau zugegen ist oder nicht.

Digitized by Google

Die Geschwindigkeit der Autoxydation von Leukomethylenblau.

0,2 g Farbstoff (Methylenblau B extra, wasserfrei) wurde in 400 ccm Wasser gelöst und in einer Saugflasche durch Schütteln mit Platinasbest unter Wasserstoff hydriert. Die entfärbte Suspension, in der sich ein Teil der Leukoverbindung in hellgelben Flocken abgeschieden hatte, wurde unter völligem Luftausschluß durch ein Filter in Thunbergröhren gesaugt, die in Saugflaschen gestellt waren. Die filtrierten Lösungen waren völlig klar und farblos. Es wurden je 10 ccm in 4 Thunbergrohre filtriert, mit der Aufhebung des Vakuums in ihnen wurden nachstehende Zusätze durch den Verschlußhahn in die Lösungen gesaugt:

	I	II	III	IV
Wasser, ccm	2	1	1	—
$^m/_5$-Acetatpuffer, $p_H = 5{,}6$ . .	—	—	1	1
$^m/_{10}$-HCN	—	1	—	1

Es sollte also der Einfluß von *Blausäure* und von zugesetzter *Pufferlösung* auf die Geschwindigkeit der Dehydrierung geprüft werden.

Bei I und II verläuft die Farbvertiefung vollkommen parallel, und zwar viel langsamer als wir erwartet hatten. Erst nach etwa 2 Stunden, bei häufigem Schütteln unter Luft, war schätzungsweise die Hälfte der Leukoverbindung dehydriert. Die Gegenwart von Puffer beschleunigt die Autoxydation, nach 40—50 Minuten dürfte der halbe Umsatz erreicht worden sein. Nach weiteren 60 Minuten war kein Unterschied mit einer vorher vollkommen autoxydierten Lösung mehr zu erkennen. Ein hemmender Einfluß der Blausäure besteht *nicht*, beim Vergleich zwischen III und IV war eher eine etwas raschere Farbvertiefung in IV wahrzunehmen. Der Pufferzusatz bewirkte in III und IV eine Ausfällung von Leukoverbindung, die bei IV stärker war als bei III. Nach der Titration einer ausoxydierten Lösung mit $^n/_{100}$-$TiCl_3$ waren in 10 ccm 2,2 mg Farbstoff (wasserfrei) enthalten.

Genauere Vergleichswerte werden durch Messung der O_2-Aufnahme

Tabelle 10.

Min.	I	II	III
20	14	22	51
40	9	9	18
60	6	7	4
80	7	6	— 2
120	5	6	— 1
160	8	8	— 1
200	8	10	2
240	5	3	1
Summe	62	71	72

Digitized by Google

im Barcroftgefäß erhalten. Es wurden die Ansätze I, II und III in der gleichen Zusammensetzung wie oben geprüft. Man pipettierte mit stickstoffgefüllter Pipette rasch ab, bewirkte unter langsamer Bewegung im Thermostaten innerhalb 4 Minuten den Temperaturausgleich und stellte dann die Manometer auf Null ein. Temperatur 29,0°. Die Zahlenwerte sind cmm O_2.

Die Autoxydation in III, in der auf $p_H = 5{,}6$ gepufferten Lösung, verläuft 4mal rascher als in den stärker sauren, nicht gepufferten Ansätzen I und II. III ist für unsere Bakterienversuche maßgebend. 70 cmm O_2 genügen zur Autoxydation von 2 mg Leukomethylenblau. 2,2 mg sind eingesetzt.

II. Acetaldehyd als Substrat der Essigsäuregärung.

Daß Acetaldehyd als Zwischenprodukt der Dehydrierung von Alkohol zu Essigsäure auftritt, ist aus chemischen Gründen selbstverständlich. Die Tatsache ist auch dem Praktiker bekannt, denn bei unrichtiger Führung des Gärprozesses werden bedeutende Mengen dieses Zwischenproduktes wahrgenommen. Mit dem Mechanismus des Übergangs von Aldehyd zur Säure hat sich der eine von uns (W.) auch schon vor 15 Jahren auseinandergesetzt, indem er die Reaktion den Dehydrierungsvorgängen einreihte, bedingt durch den Wasserstoffverlust aus der hydratisierten Carbonylgruppe.

$$—C:(O)H \longrightarrow —CH(OH)_2 \xrightarrow{-2H} —C:(O)OH\,.$$

Es wurde schon damals gezeigt, daß Essigsäurebakterien bei Gegenwart von Acetaldehyd Methylenblau entfärben; die dabei zu erwartende Umwandlung des Aldehyds in Essigsäure wurde allerdings nicht exakt bewiesen.

Zuerst bringen wir eine Versuchsreihe, die den Sauerstoffverbrauch von Acetaldehyd parallel mit dem von Alkohol bei Gegenwart der immer benutzten Orléans-Essigsäurebakterien veranschaulicht.

Es sind 5 gleichzeitig laufende O_2-Absorptionsversuche, deren unterschiedliche Beschickung unten tabellarisch vermerkt ist. Die Bakterien stammten vom 19. 6. 28, Stamm Z, Versuchstag 21. 6. 28. Den 5 Ansätzen ist gemeinsam: 1 ccm Suspension (15,8 mg Trockenmaterial), 1 ccm Acetatpufferlösung $p_H = 5{,}6$ und ein Gesamtvolumen von 10 ccm, das durch die entsprechende Menge H_2O erreicht wurde. Tempe-

Digitized by Google

ratur 28,5°. Schüttelbewegung 75 Hin- und Hergänge pro Minute bei einem Ausschlag von 5 cm. Gas: Luft.

Im besonderen:

	I	II	III	IV	V
ccm Acetaldehyd 0,4 m-Lösung (enth. 17,6 mg) . .	1	1	—	—	—
Alkohol abs. g	—	—	0,4	0,4	—
$^{m}/_{10}$-KCN-Lösung	—	0,4	—	0,4	—
HCN-Konzentration	—	$^{n}/_{250}$	—	$^{n}/_{250}$	—
$^{n}/_{5}$-Essigsäure	—	0,2	—	0,2	—

Die Aldehydlösung ist $^{m}/_{25}$, ihre O_2-Kapazität = 4,48 ccm.

Auf der rechts angeschlossenen Seite der Tabelle 11 bringen wir eine Versuchsreihe mit anderem Bakterienmaterial (vom 10. 7. 28, Stamm N) und nur $^{1}/_{10}$ der Bakterienmenge (1.67 mg). Die Aldehydkonzentration beträgt hier $^{m}/_{10}$, die Alkoholmenge 0,4 g. Je 2 gleiche Parallelansätze VIa und b (Aldehyd) und VIIa und b (Alkohol). Temperatur 28,59°. Versuchstag 18. 7. 28.

Mehrere Versuche gaben die Sicherheit, daß die hier verwendeten Aldehydlösungen für sich allein im Lauf mehrerer Stunden keine nachweisbare Menge Sauerstoff aufnehmen.

Tabelle 11.

Min.	I	II	III	IV	V	Min.	VI		VII	
							a	b	a	b
5	104	44	188			60	42	40	83	74
10	—	37	—			120	41	38	77	66
15	95	47	184			240	81	75	156	149
20	—	—	—			360	76	71	146	146
25	98	47	162							
30	—	40	—							
35	97	41	161							
40	—	40	—	↓	↓					
45	96	—	—	4	52					

Die O_2-Aufnahme durch Acetaldehyd beträgt in der ersten Reihe gleichbleibend rund 60 Proc. von der des Alkohols (I verglichen mit III). Dabei ist zu berücksichtigen, daß die molare Aldehydkonzentration nur rund $^{1}/_{25}$ von der des Alkohols ausmacht. Wir kommen auf die Konzentrationsabhängigkeit noch zurück. In der zweiten Reihe (VI und VII) mit älteren Bakterien ist die Wirksamkeit gegenüber Aldehyd auf die Hälfte von der gegen Alkohol zurückgegangen.

Digitized by Google

Die geringe Empfindlichkeit der Aldehydreaktion gegen *Blausäure* fällt in die Augen; während der Versuch mit Alkohol die bekannte Hemmung zeigt (IV), läuft der entsprechende Versuch mit Aldehyd (II) mit nahezu der halben Geschwindigkeit von I, gleichförmig wie dieser weiter. Die „Restoxydation" der Bakterien ist in V kontrolliert.

Die Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von der Aldehyd-Konzentration.

Ansätze wie oben. Temperatur 28,57°. Es werden 8 Ansätze wiedergegeben, die mit verschiedenem Material in 2 Versuchsreihen angestellt sind:

I, II, III mit Bakterien vom 19. 6. 28, Stamm **Z.** 15,8 mg. Versuchstag: 22. 6. 28. IV, V, VI, VII, VIII mit Bakterien vom 10. 7. 28, 16,7 mg. Stamm **N.** Versuchstag: 24. 7. 28.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Aldehyd-Zusatz. .	1	2	4	0,1	0,25	0,5	1,0	2,5
	ccm 0,4 m-Lösung			ccm 2 m-Lösung				
Mol. Aldehydkonz.	$^m/_{25}$	$^m/_{12,5}$	$^m/_{6,25}$	$^m/_{50}$	$^m/_{20}$	$^m/_{10}$	$^m/_5$	$^m/_2$

Vor Beginn der Versuche wurden die beschickten Gefäße, wie immer, während 15 Minuten im Thermostaten zum Temperaturausgleich gebracht,

Tabelle 12.

Min.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
5	93	96	88	↓	↓	↓	↓	↓
10	—	—	—	↓	↓	↓	↓	↓
15	90	93	85	65	77	72	59	28
20	—	—	—	↓	↓	↓	↓	↓
25	91	92	86	↓	↓	↓	↓	↓
30	—	—	—	62	84	68	65	31
35	89	95	85	—	—	—	—	—
50				60	76	71	57	30
65				68	82	76	67	36
70		(doppelte		—	—	—	—	—
100		Zeitdauer!)		116	153	141	125	61

Die Bakterien von I, II, III, die kurz nach der Ernte herangezogen wurden, sind denen der zweiten Reihe um das Dreifache an Leistung überlegen. Hinsichtlich der Konzentration zeigt sich eine viel größere Differenzierung gegenüber dem Aldehyd als gegenüber dem Alkohol, der noch in

Digitized by Google

5—10-proc. Konzentration dehydriert wird. Beim Aldehyd liegt das Gebiet günstiger Konzentration zwischen $^m/_{10}$ und $^m/_{25}$, also bei 0,5—0,2-proc. Lösungen. In der 2,2-proc. Lösung (VIII) ist die O_2-Aufnahme bereits auf 40 Proc. von der bei optimaler Konzentration vermindert. Zu unseren Versuchen dienten demgemäß $^m/_{10}$- bis $^m/_{25}$-Lösungen.

Die Aufhebung der HCN-Hemmung im System Alkohol-Sauerstoff durch Acetaldehyd.

In einer Reihe mit Bakterienmaterial vom 19. 6. 1928, Stamm **Z** (Versuchstag 23. 6. 1928) wurde die Essigsäuregärung des üblichen Ansatzes durch $^m/_{250}$-KCN zum Stillstand gebracht. Nach $1^1/_2$—2 Stunden erhielten die Reaktionsgefäße einen Zusatz von verschiedenen Mengen Aldehyd.

Jedes Gefäß enthielt 1 ccm Bakteriensuspension (15,8 mg), 1 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, 0,4 ccm $^m/_{10}$-KCN, 0,2 ccm $^n/_5$-Essigsäure, 0,4 g Alkohol und so viel Wasser, daß das Gesamtvolumen nach Zugabe der Aldehydlösung 10 ccm betrug. Temperatur 28,57°. Die 5 Versuche der Reihe ließen in 90 Minuten keinen O_2-Verbrauch ablesen. Nach dieser Zeit wurde der Aldehyd hinzugefügt.

Nachträglicher Aldehydzusatz:

	I	II	III	IV	V
ccm 0,4 m-Lösung .	0,25	0,5	1,0	2,0	3,0
H_2O	2,75	2,5	2,0	1,0	—

Tabelle 13.

Min.	I	II	III	IV	V
20	19	40	101	145	145
25	—	—	—	—	—
35	15	58	82	90	85
45	7	66	80	81	76
50	—	—	—	—	—
60	31	75	86	88	78
65	—	—	—	—	—
75	44	76	91	91	80

Jeder Einzelversuch zeigt nach der Aldehydzugabe gesteigerten Sauerstoffverbrauch. Diese Steigerung erreicht bei den drei optimalen Aldehyd-Konzentrationen (III, IV, V) das gleiche Maximum von 85—90 cmm O_2 in 10 Minuten, aber

Digitized by Google

die Zeit, in der dieses Maximum erreicht wird, ist deutlich verschieden. In den ersten 20 Minuten bleibt III beträchtlich hinter IV und V zurück, um dann bald aufzuholen. Die niederen Konzentrationen, namentlich I und II erreichen diesen Umsatz nicht.

Die verhältnismäßig große Indifferenz der Aldehydreaktion gegen Blausäure ist zweifellos darauf zurückzuführen, daß die Blausäure vom Aldehyd zum Cyanhydrin gebunden wird, das eine viel geringere Hemmungswirkung äußert.

Wir haben die Reaktion zwischen Acetaldehyd und Blausäure in den hier vorliegenden Konzentrationen orientierend geprüft und gefunden, daß sie mit ziemlich großer Geschwindigkeit verläuft. Als Maß der Umsetzung diente die verbrauchte Blausäure; die Blausäurebestimmung wurde nach Volhard titrimetrisch ausgeführt.[1])

Es wurden 4 Versuchslösungen geprüft, die nach dem Schema der Bakterienansätze zusammengesetzt waren. Gesamtvolumen 100 ccm, jede enthielt 10 ccm $^m/_5$-Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$. Der Gehalt an den übrigen Bestandteilen ist in der Tabelle verzeichnet.

	I	II	III	IV
m-KCN-Lösung	1	0,4	1	0,4
n-Essigsäure	1	0,4	1	0,4
Aldehyd in g	0,44	0,44	0,0352	0,0352
HCN-Konzentration	$^m/_{100}$	$^m/_{250}$	$^m/_{100}$	$^m/_{250}$
Aldehydkonzentration . . .	$^m/_{10}$	$^m/_{10}$	$^m/_{125}$	$^m/_{125}$

Es wurden den einzelnen Lösungen, die bei 29° im Thermostaten gehalten waren, nach den in der folgenden Tabelle verzeichneten Zeiten Proben von je 20 ccm zur HCN-Bestimmung entnommen. Die Zahlen bedeuten Procente der ursprünglich eingesetzten HCN-Menge.

Tabelle 14.

Min.	I	II	III	IV
3	—	—	70	25
5	25	0	—	—
30	—	—	35	10
35	0	0	—	—
60	—	—	20	0
120	—	—	20	0

[1]) Treadwell, Analyt. Chem. II, 616 (1919).

Digitized by Google

Aus den Versuchen geht hervor, daß Acetaldehyd und Blausäure auch in verdünnter wäßriger Lösung ziemlich rasch miteinander reagieren, und daß für die Umsetzung wohl das Massenwirkungsgesetz gilt. Damit erklären sich die Beobachtungen, die in unseren Bakterienversuchen an dem System O_2-Aldehyd-Blausäure gemacht worden sind. Auch mehrfache Angaben der Literatur, daß das Mutase-System, d. i. der enzymatische Komplex, der die Cannizzarosche Reaktion von Aldehyden katalysiert, gegen Blausäure wenig empfindlich sei, verlieren in dieser einfachen chemischen Beleuchtung ihre biologische Merkwürdigkeit.

Die Hemmung durch Acetaldehyd-cyanhydrin.

a) *Bei Aldehyd.* Da von der schädigenden Wirkung zugesetzter Blausäure immer noch ein Rest übrigbleibt, im vorhergehenden jedoch gezeigt worden ist, daß der Aldehyd die Blausäure chemisch entfernt, so konnte die Resthemmung nur auf das entstandene Acetaldehyd-cyanhydrin zurückgeführt werden, wenn die versuchte Erklärung richtig war.

Setzt man einer Bakterien-Suspension, von der Aldehyd in der normalen Weise durch O_2 dehydriert wird, eine Cyanhydrinlösung zu, in der ein kleiner Aldehydüberschuß nach kurzem Stehen die CN-Ionen vollständig zum Verschwinden gebracht hat (Ag·-Probe!), so wird die Geschwindigkeit der O_2-Aufnahme bei $^m/_{100}$- und $^m/_{250}$-Cyanhydrin auf 60 bis 70 Proc. vermindert, durchaus im Einklang mit dem Grad der Hemmung, der nach den früheren Versuchen mit Blausäure zu erwarten war.

Bakterien vom 13. 10. 28, Stamm Ω. Versuchstag 24. 10. 28. Je 1 ccm Bakteriensuspension (13,3 mg), 1 ccm $^m/_1$-Aldehydlösung, 1 ccm Puffer $p_H = 5{,}6$, Gesamtvolumen 10 ccm.

I und II ohne weiteren Zusatz.

III und IV enthalten 1 ccm $^m/_{10}$-KCN + 0,5 ccm $^n/_5$-Essigsäure, HCN-Konzentration $^m/_{100}$.

V enthält 0,4 ccm $^m/_{10}$-KCN + 0,2 ccm $^n/_5$-Essigsäure, HCN-Konzentration $^m/_{250}$.

Zu III, IV, V wurde die Bakteriensuspension erst hinzugefügt nachdem, wie bemerkt, alle HCN-Ionen verschwunden waren. Die Schüttelgefäße befanden sich zum Temperaturausgleich 15 Minuten lang im Thermostaten. Temperatur 28,8°.

Digitized by Google

Tabelle 15.

Min.	I	II	III	IV	V
10	199	195	136	137	146
15	—	—	—	—	—
25	205	204	135	137	145
30	—	—	—	—	—
40	200	200	124	125	136

Eine Versuchsreihe gleicher Zusammensetzung mit 45 Minuten Inkubationszeit für die Einwirkung des Hemmungsmittels bestätigte diese Ergebnisse. Sie zeigte auch nach etwa 2 Stunden ein beträchtliches Nachlassen der Wirksamkeit im $^{m}/_{100}$-Cyanhydrin-Versuche. Es sieht so aus, als ob die Bakterien durch das Cyanhydrin allmählich abgetötet würden.

b) *Bei Äthylalkohol.* Die folgenden Versuche zeigen, daß Acetaldehyd-cyanhydrin auch die bakterielle Dehydrierung des Alkohols, und zwar stärker als die des Aldehyds hemmt.

Je 1 ccm Bakteriensuspension vom 13. 10. 28, Stamm Ω (13,3 mg Trockensubstanz), 1 ccm $^{m}/_{5}$-Puffer $p_H = 5{,}6$, 0,4 g Alkohol, mit Wasser auf 10 ccm gebracht. Versuchstag: 18. 10. 28. Temperatur 28,70°.

	I	II	III	IV	V	VI
Mol. Cyanhydrinkonzentr . .	0	0	$^{m}/_{300}$	$^{m}/_{300}$	$^{m}/_{100}$	$^{m}/_{100}$

Die Cyanhydrinlösung wurde durch Vermischen von je 10 ccm $^{m}/_{1}$-KCN-, Essigsäure- und Aldehydlösung gewonnen. Sie gab mit $AgNO_3$ keine Fällung, mit fuchsinschwefliger Säure aber Farbreaktion auf Aldehyd. Den Ansätzen III und IV wurde je 0,1, V und VI je 0,3 ccm dieser Lösung hinzugefügt. Vor Versuchsbeginn waren die Bakterien 20 Minuten der Einwirkung des Cyanhydrins ausgesetzt.

Tabelle 16.

Min.	I	II	III	IV	V	VI
5	157	154	86	89	54	51
10	176	168	110	98	49	47
15	181	169	95	93	37	43
20	—	—	—	—	—	—
25	177	170	77	73	35	30
30	196	181	96	94	32	36
35	197	180	84	78	30	29
40	191	174	78	72	27	27
45	192	174	71	65	21	21
50	173	170	68	63	20	21

Digitized by Google

Die Dehydrierung des Alkohols wird durch Acetaldehydcyanhydrin stärker geschädigt als diejenige des Acetaldehyds. $^{m}/_{300}$-Konzentration verringert die Geschwindigkeit der O_2-Aufnahme auf 50 Proc., $^{m}/_{100}$-Konzentration auf rund 20 Proc. In diesem Falle nimmt die Schädigung mit der Zeit zu.

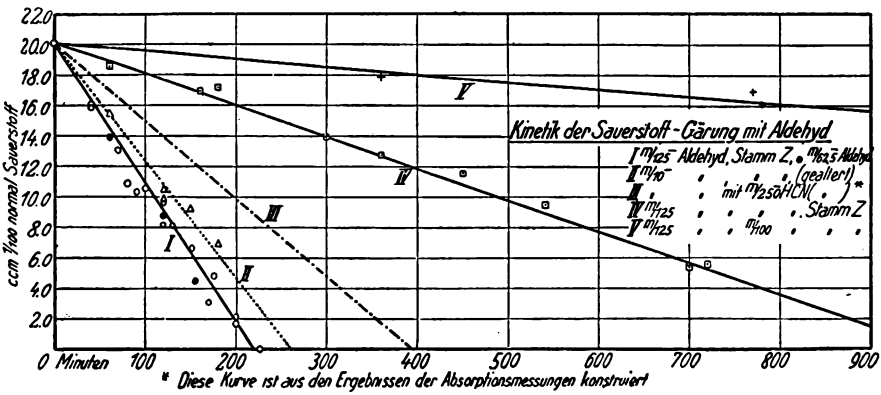
Reaktionskinetik der Aldehyd-Dehydrierung mit Sauerstoff.

Die Methode ist die für dieselbe Messung, S. 99, beim Alkohol angewandte. In der mit O_2 gesättigten Reaktionslösung, die in einer Serie von mehreren Ansätzen zum Einsatz kommt, wird nach bestimmten Zeiten der O_2-Gehalt jodometrisch bestimmt. Die Jodabscheidung und die Titrationen mit Thiosulfat wurden unter Eiskühlung vorgenommen, um einen Jodverbrauch durch den Aldehyd zu verhindern.

Die *erste Reihe A* wurde mit je 5 Einzelansätzen 4mal durchgeführt. Bakterienmaterial vom 19. 6. 28, Stamm Z. Versuchstage: 27., 28. und 29. (2 Serien) 6. 28. 0,5 ccm Bakteriensuspension, 5 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, Gesamtvolumen 52,5 ccm. Die Lösungen enthielten je 1 ccm 0,4 m-Aldehydlösung = 17,6 mg, waren demnach auf Aldehyd bezogen $^{m}/_{125}$. Temperatur 28,58°.

Die *zweite Reihe B*, nur *eine* Serie, bediente sich derselben Bakterien Z vom 19. 6. 28, wurde aber etwa 10 Tage später, vom 5.—9. 7. 28, ausgeführt. Die Aldehydkonzentration war $^{m}/_{10}$.

Der Reaktionsverlauf ist wieder ausgesprochen linear wie beim Alkohol (Fig. 6). Die Wirksamkeit des Enzyms ist



* Diese Kurve ist aus den Ergebnissen der Absorptionsmessungen konstruiert

Fig. 6.

Digitized by Google

während der Aufbewahrung erheblich zurückgegangen, eine Erscheinung, die bei den Versuchen mit Alkohol als Substrat bei weitem nicht in diesem Maße beobachtet wurde. Indessen bedarf diese Beobachtung noch eines genaueren Studiums.

Die Hemmungsversuche mit Blausäure, die gleichzeitig in der Reihe A vorgenommen wurden, sind mit untauglichen Mitteln angestellt, soweit sie über den Grad der Hemmung unterrichten sollen. Durch die $^{m}/_{250}$-Blausäure wird im Vorgang der Cyanhydrin-Bildung die Hälfte des Aldehyds aufgezehrt, so daß die sehr klein gewordene Konzentration ($^{m}/_{250}$) keinen direkten Vergleich mehr erlaubt. Die höhere HCN-Konzentration von $^{m}/_{100}$ läßt überhaupt keinen Aldehyd mehr in der Lösung zurück. Immerhin zeigt der Kurvenverlauf (IV, Fig. 6), daß durch Blausäure an dem linearen Umsatz nichts geändert wird, was bereits durch die O_2-Absorptionsversuche festgestellt ist.

Chinon und Methylenblau als Wasserstoffacceptoren bei der Aldehydreaktion.

Die Zugehörigkeit der Aldehyd-Dehydrierung zum System der Essigsäuregärung, die in den bisher mitgeteilten Versuchen

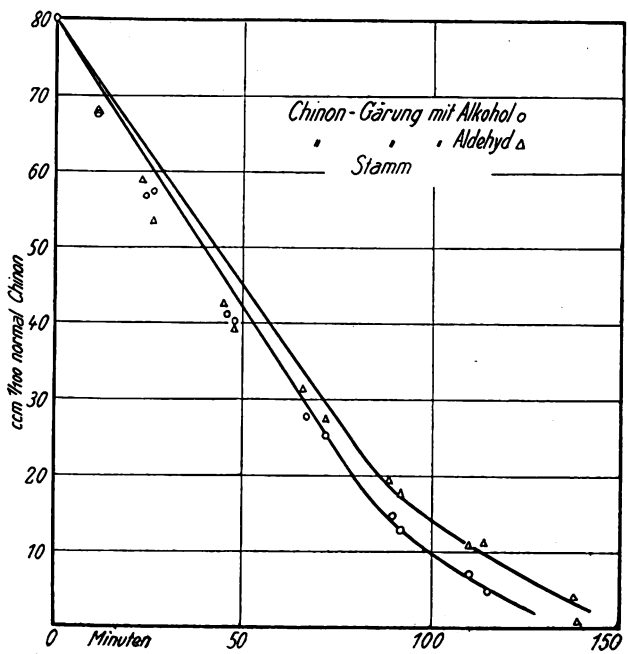


Fig. 7.

Digitized by Google

mit Sauerstoff als Wasserstoffacceptor klar zum Ausdruck kam, drückt sich mit nicht geringerer Deutlichkeit auch in der sauerstofflosen Reaktion aus. Die kinetische Bestimmung des Umsatzes wurde nach den Angaben, die darüber im Falle des Alkohols auf S. 110 gemacht sind, vorgenommen, durch analytische Bestimmung des Chinon-Verbrauchs. Gleichlaufend mit dem Aldehydversuch ging eine Versuchsreihe mit Alkohol.

Es waren jeweils 100 ccm Gesamtflüssigkeit, in der 10 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$ enthalten waren. Die Konzentration des Aldehyds (Reihe A) war $^m/_{10}$, 0,44 g, die des Alkohols (Reihe B) 0,87-m, 4 g, also rund 9mal größer. Jede Lösung erhielt vor Versuchsbeginn 1 ccm Bakteriensuspension (16,7 mg) aus einer Ernte vom 10. 7. 28 (Stamm N). Versuchstag 13. 7. 28. Beide Versuche wurden am 14. 7. 28 wiederholt.

Wie das Kurvenbild (Fig. 7) zeigt, ist die Umsatzgeschwindigkeit des Aldehyds nur ein wenig kleiner als die des Alkohols.

Methylenblau. Dem Farbstoff gegenüber erweist sich Acetaldehyd als der sichtlich wirksamere Wasserstoffdonator. Die vergleichenden Versuche mit Aldehyd und Alkohol, deren Ergebnis auf Fig. 8 dargestellt ist, tun dies dar. Bezüglich

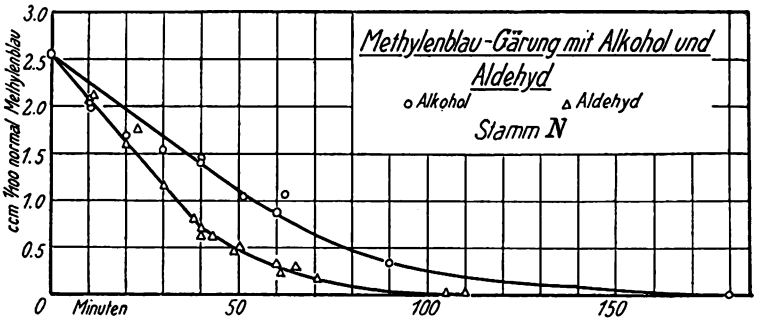


Fig. 8.

der Bestimmungsmethode des Methylenblau-Umsatzes verweisen wir auf die Angaben auf S. 121. Aldehyd: 3 Serien zu je 6 Rohren, Alkohol: 2 Serien zu je 6 Rohren.

Bakterien N vom 10. 7. 28. Versuchstag 19. und 20. 7. 28. Aldehydkonzentration $^m/_{10}$, Alkoholkonzentration 0,87-m, wie im Chinonversuch. 1 ccm Bakteriensuspension, 1,5 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, 10 ccm Me-

Digitized by Google

thylenblaulösung, enthaltend 5 mg Farbstoff = $^m/_{1200}$. Volumen 15 ccm. Temperatur 28,57°.

Vergleich des Sauerstoffverbrauchs durch Alkohol und Aldehyd in reinem Sauerstoff und in Luft.

Für die Reaktion des Alkohols bilden die Versuche einen bestätigenden Nachtrag zu dem im I. Abschnitt Mitgeteilten. Da sie parallel mit denen des Acetaldehyds angestellt sind, werden sie erst hier gebracht. Für beide Substrate ergibt sich, wie zu erwarten war, kein Unterschied in der O_2-Absorption, ob sie im reinen Gas oder in Luft sich vollzieht.

Versuchstag 17. 10. 28. Bakterien vom 13. 10. 28, Stamm Ω (13,3 mg Trockensubstanz im ccm Suspension). Überall 1 ccm Bakteriensuspension, 1 ccm $^m/_5$-Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, Gesamtvolumen 10 ccm. Temperatur 28,80°.

	I	II	III	IV	V
ccm $^m/_1$-Alkohol . .	1	1	1	—	—
ccm $^m/_1$-Aldehyd .	—	—	—	1	1
	Luft	Luft	O_2	Luft	O_2

Die Konzentrationen von Alkohol wie von Aldehyd waren $^m/_{10}$.

Tabelle 17.

Min.	I	II	III	IV	V
5	166	182	178	113	107
10	—	—	—	—	—
15	168	182	182	109	103
20	—	—	—	—	—
25	173	191	180	110	102
30	—	—	—	—	—
35	171	175	167	105	100

Die Essigsäuregärung durch Sauerstoff bei gleichzeitiger Gegenwart von Alkohol und Aldehyd.

Versuchstag 17. 10. 28. Bakterienmaterial wie oben (Ω), auch die Grundlage der Ansätze.

	I	II	III	IV	V	VI
ccm $^m/_1$-Alkohol . .	1	1	—	—	1	1
ccm $^m/_1$-Aldehyd .	—	—	1	1	1	1

Während der ersten 50 Minuten wurden I und II als reiner Alkohol-Ansatz, III und IV als reiner Aldehyd-Ansatz

Digitized by Google

geführt, V und VI enthalten von Anfang an das äquimolare ($^m/_{10}$-) Gemisch. Nach 50 Minuten fügte man zu II, IV und VI je 0,5 ccm Alkohol.

Tabelle 18.

Min.	I	II	III	IV	V	VI
5	183	178	102	105	136	140
10	—	—	—	—	—	—
15	190	185	108	111	145	148
20	—	—	—	—	—	—
25	185	188	102	106	137	140
30	—	—	—	—	—	—
35	190	182	107	113	142	146
65	—	—	—	—	—	—
70	193	191	107	170	142	158
75	—	—	—	—	—	—
80	185	185	103	167	136	156
90	—	—	—	—	—	—
95	170	175	102	166	132	150
100	—	—	—	—	—	—
105	171	176	102	165	133	151

Während die Versuche I, II und III, IV, die zur Kontrolle der einfachen Reaktion von Alkohol und Aldehyd dienen, normal verlaufen, zeigen V, VI, die das äquimolekulare Gemisch enthalten, einen größeren O_2-Verbrauch als Aldehyd, einen kleineren als Alkohol, und zwar liegt ihr Umsatz genau in der Mitte. Das heißt, daß die beiden Substrate im gleichen Umfang der enzymatischen Wirkung teilhaftig werden. Der nach 50 Minuten zugefügte Alkohol bewirkt in II keine Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit, wie zu erwarten war, in IV bringt er den Umsatz nahezu auf die Höhe des reinen Alkohol-Ansatzes, währenddem allerdings VI eine etwas geringere Steigerung erfährt.

Wären für die Dehydrierung von Alkohol und Aldehyd zwei getrennte Enzyme tätig, so müßte in den gemischten Ansätzen, wenn nicht die Summe des O_2-Verbrauchs der beiden Substrate, so doch eine Steigerung gegenüber der Alkoholreaktion allein zu finden sein. Da der Mischversuch gerade den Mittelwert aus den beiden Dehydrierungen verzeichnet, so scheint uns dies anzuzeigen, daß nur *ein* Enzym

Digitized by Google

in den Essigsäurebakterien die dehydrierende Umwandlung von Äthylalkohol zu Säure über die Stufe des Acetaldehyds besorgt.

III. Über den Mechanismus der Essigsäuregärung.

Daß die erste Stufe des biologischen Prozesses, der Übergang von Äthylalkohol in Acetaldehyd, eine enzymatisch in Gang gesetzte Dehydrierungs-Reaktion darstellt, kann nach dem im I. Abschnitt hier Mitgeteilten nicht mehr in Zweifel gestellt werden.

Für die Stufe Acetaldehyd → Essigsäure haben C. Neuberg und F. Windisch[1]), wie schon erwähnt wurde, versucht, die übliche Annahme der direkten Oxydation durch die Theorie einer Dismutation des Aldehyds in Alkohol und Essigsäure zu ersetzen. Danach soll im biologischen Geschehen der Acetaldehyd ausschließlich auf dem Wege der Cannizzaroschen Disproportionierung zu Essigsäure umgeformt werden, die Möglichkeit seines direkten oxydativen Übergangs wird in Abrede gestellt. „Man wird sich daran gewöhnen müssen, mit der — von rein chemischen Überlegungen ausgehenden — Annahme zu brechen, daß alle Aldehyde durch die biologischen Agenzien unmittelbar oxydiert werden", sagen die genannten Autoren.

Die Cannizzarosche Reaktion als enzymatische Leistung der Essigsäurebakterien.

Neuberg und Windisch haben ihre Versuche mit anderen Bakterienarten ausgeführt als wir. Sie haben mit Bact. ascendens (Weinessigbildner), Bact. pasteurianum (Bieressigbakterien) und mit Bact. Xylinum (Schleimessigbakterien) gearbeitet, während wir uns mit dem Bact. orleanense, dem Essigbildner beim Orléansverfahren, beschäftigt haben. Daß diese Bakterienart Acetaldehyd *direkt* zu Essigsäure zu dehydrieren vermag, geht aus unseren zahlreichen Sauerstoffabsorptionsbestimmungen schon klar hervor. Wäre es der durch Dismutation gebildete Alkohol, der in den Aldehyd-

[1]) Bio. Z. **166**, 454 (1925); Naturw. **13**, 993 (1925); **14**, 758 (1926).

Digitized by Google

ansätzen dehydriert wird, so müßte die Cannizzarosche Reaktion mit außerordentlicher Geschwindigkeit verlaufen, was deshalb ausgeschlossen ist, weil wir auch bei den niedrigsten Aldehydkonzentrationen am Ende der O_2-Absorption — sie wurde stets vor völligem Umsatz abgebrochen — noch verhältnismäßig ansehnliche Aldehydmengen antrafen. Übrigens folgt auch aus den Versuchen von Neuberg und Windisch, daß die von ihnen studierte Dismutation kein rasch ablaufender Prozeß ist. Sie haben beispielsweise zur Umwandlung von 2 g Aldehyd durch 9,1 g Bakterien-Trockensubstanz (Bact. ascendens) ihren Ansatz 18 Stunden reagieren lassen, in anderen Fällen noch länger.

Natürlich haben wir auch die positive Prüfung auf die dismutierende Wirksamkeit unserer Bakterien angestellt. Unter sorgfältigem Luftausschluß, im Medium von reinstem Stickstoff, wurde der meist benutzte Aldehyd-Ansatz unter den stets angewandten Bedingungen sich selbst überlassen. In dieser Weise wurden sechs Thunbergrohre gleichzeitig eingesetzt, nach bestimmten Zeiten wurde je ein Rohr nach dem anderen herausgenommen und in seinem Inhalt die gebildete Essigsäure bestimmt.

Die Versuchsreihe wurde am 19. 6. 1928 durchgeführt mit Bakterien, die am gleichen Tage aus der Kulturflüssigkeit in der üblichen Weise isoliert waren (Stamm **Z**). Die Beschickung eines jeden Rohres war die folgende:

1 ccm Bakteriensuspension (15,8 mg Trockensubstanz).
1 „ $^m/_5$-Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$.
6 „ Wasser.
1 „ 0,4 m-Acetaldehydlösung (enthaltend 17,6 mg Aldehyd).
1 „ Wasser zum Nachspülen.

Vor der Essigsäure-Bestimmung wurden die Lösungen durch Abschleudern auf der Zentrifuge von den Bakterien befreit, dann erfolgte die Titration aus der Mikrobürette mit $^n/_{10}$-NaOH.

Es wurden in den Versuchen innerhalb der angegebenen Zeiten folgende Mengen Essigsäure gebildet:

Stunden	2,5	16,8	23,7	40,7	87,1	136,6
ccm $^n/_{10}$-Essigsäure	0,076	0,436	0,632	0,946	1,230	1,546
mg Essigsäure	0,456	2,62	3,79	5,68	7,38	9,276

Digitized by Google

Die durch Dismutation theoretisch mögliche Menge Essigsäure beträgt 2 ccm $^n/_{10}$ oder 12 mg. In nahezu 6 Tagen ist dieser Umsatz zu 77 Proc. erreicht.

Die Cannizzarosche Reaktion verläuft beim Bacterium orleanense derart langsam, daß sie bei dem von uns untersuchten Prozeß der Essigsäuregärung praktisch keine Rolle spielen kann. Gealterte Bakterien hatten die Fähigkeit zur Dismutation vollkommen verloren.

Wir haben, um die Verhältnisse ganz scharf zu erfassen, die O_2-Absorption derselben Bakterienkultur, die zur Prüfung der Dismutation diente, am folgenden Tag, 20. 6. 1928, gemessen.

2 Ansätze mit Stamm Z von genau derselben Zusammensetzung wie in der voranstehenden Dismutationsreihe (III und IV). Die Schüttelgefäße I und II wurden zur Bestimmung der „Restoxydation" ohne Aldehyd eingesetzt. Temperatur 28,57°. Der Temperaturausgleich beanspruchte 15 Minuten. Schüttelgeschwindigkeit 75 Hin- und Herbewegungen in der Minute. Reaktionsgas: Luft.

Tabelle 19.

Min.	I	II	III	IV	Min.	I	II	III	IV
5	↓	↓	112	102	170	191	185	149	131
15	16,6	15,8	—	—	175	—	—	—	—
20	|	|	114	100	180	103	110	81	70
25	↓	↓	—	—	190	—	—	—	—
30	42,7	35,5	111	110	195	106	108	74	66
40	|	|	—	—	200	—	—	—	—
45	|	|	105	102	205	96	98	67	63
50	|	|	—	—	215	—	—	—	—
55	↓	↓	111	107	220	84	84	58	54
60	95	82,7	—	—	340	—	—	keine wesentl.	
120	232	244	—	—				O_2-Aufnahme	
160	—	—	—	—					

Da man sich über die Restoxydation nach 2 Stunden ausreichend unterrichtet hatte, beschickte man in der 135. Minute I und II mit je 0,5 ccm abs. Alkohol + 0,5 ccm Wasser, III und IV gleichzeitig mit je 1 ccm Wasser, um gleichzeitig die O_2-Absorption durch Alkohol an dem Material kennenzulernen. In der 160. Minute wurden die Manometer aller 4 Gefäße auf Null eingestellt; 10 Minuten später erfolgte die nächste Ablesung.

Digitized by Google

Die Sauerstoffaufnahme in den beiden Aldehydversuchen III und IV verlief nach 220 Minuten sehr schleppend, nach 340 Minuten — solange ließ man die Ansätze weitergehen — titrierte man den Inhalt der beiden Gefäße, in der gleichen Weise wie im vorhergehenden Versuch unter Berücksichtigung des Alkaliverbrauchs vom Leeransatz (Puffer).

Es wurden gefunden in III: 4,11 ccm $^n/_{10}$- = 24,66 mg Essigsäure
„ IV: 4,10 „ „ = 24,60 „ „

Die Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure war kaum mehr erkennbar.

Aus dem eingesetzten Aldehyd können theoretisch 24,0 mg Essigsäure entstanden sein. Der kleine Überschuß an Säure — ob Essigsäure oder eine andere Säure ist unbestimmt — wird wohl der Eigenoxydation der Bakterien entstammen.

Die theoretisch beanspruchte Menge Sauerstoff beträgt im ganzen 4,48 ccm. Der Gasraum der Schüttelgefäße faßt für I 27,4, II 29,5, III 26,1, IV 28,15 ccm, der zur Verfügung stehende Vorrat an O_2 wird daher zu über 80 Proc. aufgebraucht. Wenn die Absorptionsgeschwindigkeit nach 160 Minuten — dazu 15 Minuten Wartezeit vor den Versuchen — um 20—25 Proc. sinkt, so kommt darin kein Widerspruch zu dem gefundenen Zeitgesetz zum Ausdruck. Es ist zu bedenken, daß jene Bestimmungen, die den linearen Umsatz dartaten (S. 99 u. f.), mit einer stickstofffreien Sauerstofflösung durchgeführt wurden, während in die Kinetik der Schüttelversuche die Lösungsgeschwindigkeit des Sauerstoffs eingeht, die bei der an O_2 stark verarmten Gasphase — nach 160 Minuten sind 80 Proc. des Bedarfs, etwa 3,6 ccm O_2 verbraucht — von Einfluß werden kann. Zudem ist zu dieser Zeit die Aldehydkonzentration auf etwa $^1/_5$ gesunken.

Während in den früheren Versuchen der Umsatz von Acetaldehyd bei den hier verglichenen Konzentrationen ungefähr 60 Proc. von dem des Alkohols ausmachte, verarbeiten die frischen Bakterien den Aldehyd um ein Deutliches rascher, was uns besonders bemerkenswert erscheint.

Die Versuche I und II mit dem nachträglichen Alkohol-

Digitized by Google

zusatz gingen ohne weitere Ablesung weiter. Nach 22 Stunden wurde die gebildete Essigsäure bestimmt.

Sie betrug in I: 1,68 ccm $^n/_{10}$ = 10,08 mg, in II 1,72 ccm $^n/_{10}$ = 10,32 mg.

Wäre der gesamte aufgebrauchte Vorrat an Sauerstoff der Erzeugung von Essigsäure aus Alkohol zugute gekommen, so hätten 14,7 und 15,7 mg Essigsäure gebildet werden müssen. Rund $^1/_3$ des verbrauchten Sauerstoffs sind demnach auf Rechnung von (nicht weiter oxydiertem) Aldehyd zu setzen, der in äquivalenter Menge neben der Essigsäure in der Endlösung enthalten sein muß. Genau dasselbe Resultat ist schon früher (S. 106) erhalten worden. Eine Weiteroxydation der Essigsäure zu Bernsteinsäure oder CO_2 haben wir nie beobachtet.

Nachdem so noch einige den Gegenstand der früheren Kapitel ergänzende Folgerungen aus der Versuchsreihe gezogen sind, kehren wir zu dem Zusammenhang zurück, der ihre Durchführung veranlaßte. Unsere Bakterien erzeugen gemäß der Aufstellung S. 145 auf dem Wege der Cannizzaroschen Disproportionierung folgende Mengen Essigsäure pro Stunde:

Innerhalb d. ersten	2,5	Std.	0,18	mg	unter	Bildg. v.	0,138	mg	Alkohol.
„ „ folgenden	14,3	„	0,15	„	„	„	0,115	„	„
„ „ „	6,9	„	0,17	„	„	„	0,13	„	„

0,138 mg Alkohol brauchen zur Überführung in Acetaldehyd 0,048 mg = *33,6* cmm O_2. Wenn der durch Dismutation aus dem Aldehyd gebildete Alkohol, so wie Neuberg und Windisch meinen, das Objekt der Sauerstoffaufnahme wäre, dürften nicht mehr als 33,6 cmm O_2 in der ersten Stunde aufgenommen werden. In dieser Zeit verarbeiten unsere Bakterien aber mit Aldehyd *1300* cmm O_2, d. h. rund die *40* fache Menge.

Einige Versuche mit Bacterium pasteurianum.

Dieser Einblick in das Wesen der Essigsäuregärung als Ergebnis experimenteller Beweisführung beschränkt sich bis hierher nur auf Bact. orleanense als biologisches Agens.

Digitized by Google

Wir haben aber nicht den geringsten Zweifel, daß auch die anderen Essigsäurebildner dem gleichen Mechanismus unterworfen sind. Zu diesem Schluß berechtigt uns schon der Vergleich der Dismutationsgeschwindigkeit des Bakterienmaterials von Neuberg und Windisch mit der des unsrigen.

In unserer Versuchsreihe, in der die Aldehydkonzentration ungefähr dieselbe ist wie bei denen von Neuberg und Windisch, haben 15,8 mg Bakterien (Trockensubstanz) in 23,7 Stunden 3,79 mg Essigsäure erzeugt. Die Säuerung durch 1 g Bakterien in der Stunde beträgt daher **0,0101** g Essigsäure. Bei Neuberg und Windisch, aus deren ziemlich übereinstimmendem Material wir einige Versuche herausnehmen, treten nachstehende Verhältnisse auf:

Bakterium	Trocken-substanz	Aldehyd	Geb. Essigsäure	Dauer in Stunden
1. Bact. ascendens . . .	3,3 g	2,00 g	0,93 g	26[1])
2. Bact. ascendens[2]) . .	4,0 „	1,04 „	0,76 „	18
3. Bact. pasteurianum .	3,3 „	1,04 „	0,72 „	24

Berechnet man aus diesen Angaben die Stundenleistung pro g Bakterien-Trockensubstanz, so erhält man:

1. **0,0109** g, 2. **0,0086** g, 3. **0,0091** g Essigsäure.

Ein Unterschied in der Ausführung der Versuche besteht darin, daß unsere Ansätze regelmäßig bewegt wurden. Nach Neuberg und Windisch „wurden die Gefäße im Brutschrank oftmals kräftig geschüttelt". Die Gunst, die hieraus unserem Umsatz erwächst, wird vielleicht ausgeglichen durch die etwas höhere Temperatur von 30°, unter der auf der anderen Seite gearbeitet wurde.

Jedenfalls wird von niemand verkannt werden, daß die drei Essigbildner, die hier untersucht sind, der Größenordnung nach dieselbe Dismutationsleistung aufweisen und niemand wird auch bestreiten, daß diese Leistung, auch dann, wenn der neben der Säure gebildete Alkohol durch den Luftsauerstoff mit größter Geschwindigkeit zu Aldehyd dehydriert würde, auch nur im entferntesten ausreicht, um der Aufgabe

[1]) Es sind nur 75 Proc. des Aldehyds umgesetzt.
[2]) Versuch bei Gegenwart von Calciumcarbonat.

Digitized by Google

jener Bakterien in dem uns bekannten Umfang gerecht zu werden.

Eine neue Arbeit von K. Myrbäck, H. v. Euler und E. Sandberg[1]) bestätigt auch für Schnellessigbakterien, die der Art nach nicht näher charakterisiert sind, die geringe dismutierende Wirksamkeit.

Neuberg hat sich nun nach einer gemeinsam mit E. Molinari in den „Naturwissenschaften" veröffentlichten „Zuschrift"[2]), der allerdings keine mit genaueren experimentellen Angaben versehene Abhandlung gefolgt ist, nicht auf Dismutationsversuche unter Luftausschluß beschränkt. Die beiden Autoren geben an, daß die von ihnen untersuchten Bakterien auch bei reichlichem Sauerstoffzutritt die Vergärung von Acetaldehyd im wesentlichen nach dem Prinzip der Cannizzaroschen Reaktion durchführen. Sie wollen durch diese Versuche die Neubergsche Theorie der sauren Gärung des Äthylalkohols mit aller Strenge bewiesen haben.

Wir haben aus einem Kulturmaterial, das vom Institut für Gärungsgewerbe in Berlin bezogen war, das auch von Neuberg und seinen Mitarbeitern benutzte *Bact. pasteurianum* in Bierwürze gezüchtet, in der gleichen Weise wie dies auch im Neubergschen Institut geschah. Die quantitative Prüfung dieser Bakterien auf die aerogene Dehydrierung von Acetaldehyd hat unsere Erwartungen noch übertroffen. Ihre Gärtüchtigkeit zeigte sich der von Bact. orleanense noch erheblich überlegen, während die Dismutationsleistung der beiden Arten, wie erwähnt, auf Grund des Neubergschen und unsres eigenen Befundes ungefähr gleich groß ist, in einem eigenen Ansatz für Bact. past. noch geringer gefunden wurde.

Die Versuche wurden diesmal gemäß der Arbeitsweise von Neuberg ohne Puffer durchgeführt. Versuchstag: 27. 10. 1928 mit einer Ernte von Bact. pasteurianum vom gleichen Tage.

5 unter sich gleiche Ansätze mit je 1 ccm Bakteriensuspension (11,5 mg Trockensubstanz), je 1 ccm 0,33 mol. Aldehydlösung und 8 ccm physiol. Kochsalzlösung. Jede Lösung war also an Aldehyd $^{m}/_{30}$

[1]) H. 175, 316 (1928). [2]) Naturw. 14, 758 (1926).

Digitized by Google

(= 15 mg Aldehyd). Die Aldehyd-Zugabe erfolgte 25 Minuten vor Versuchsbeginn, 15 Minuten vor Versuchsbeginn wurden die Gefäße in den Thermostaten gebracht und während dieser Zeit sehr langsam bewegt. Temperatur 29,0°. Nach den in der Tabelle angegebenen Zeiten wurden die einzelnen Gefäße der Reihe nach dem Thermostaten entnommen, ihr Inhalt wurde in der üblichen Weise auf Essigsäure titriert. Die Ablesungen erfolgten jeweils innerhalb von 3 Minuten. Schüttelbewegung wie gewöhnlich.

Tabelle 20.

Min.	I	II	III	IV	V
3	155	200	195	220	200
5	—	—	—	—	—
8	155	205	200	220	190
10	—	—	—	—	—
13	165	215	205	230	200
25	—	—	—	—	—
28	140	184	200	200	195
30	Titration	—	—	—	—
40	—	—	—	—	—
43	—	160	165	170	175
45	—	Titration	—	—	—
55	—	—	—	—	—
58	—	—	4	4	60
60	—	—	Titration	↓	—
70	—	—	—	13	—
75	—	—	—	Titration	—
85	—	—	—	—	12
90	—	—	—	—	Titration

Bact. pasteurianum vergärt den Acetaldehyd auf Grund dieser Versuchsreihe 2—3 mal so rasch wie Bact. orleanense. 11,5 mg verarbeiteten in der Stunde rund 4 ccm Sauerstoff.[1])

Die Geschwindigkeit der Dehydrierungsreaktion erreicht so rund das 100 fache von der der Dismutation. Im übrigen läßt schon diese eine Versuchsreihe erkennen, daß die Verhält-

[1]) Nach diesem Umsatz würde die 1 kg Trockensubstanz entsprechende Bakterienmenge in der Stunde 350 Liter Sauerstoff umsetzen. Der erwachsene Mensch veratmet demgegenüber in 24 Stunden rund 500 Liter, auf 1 kg Trockensubstanz umgerechnet rund 1 Liter pro Stunde. Nach einem Zitat von Neuberg [Naturw. 13, 995 (1925)] beziffert Duclaux den O_2-Umsatz pro Stunde von Essigbildnern unter normalen Bedingungen für 1 kg Bakterien auf 10000 Liter ein Umsatz, der noch 30 mal höher wäre als der von uns gefundene.

Digitized by Google

nisse des Umsatzes für Acetaldehyd grundsätzlich die gleichen sind wie bei der ausführlich untersuchten Art.

Die *Titration* der in den einzelnen Zeitabschnitten gebildeten *Essigsäure* ergab nachstehende Werte, die mit der Menge des aufgenommenen Sauerstoffs vorzüglich übereinstimmen, wenn man berücksichtigt, daß bereits vor Versuchsbeginn Sauerstoff verbraucht worden ist.

	I	II	III	IV	V
Reaktionsdauer . . .	30′	45′	60′	75′	90′
ccm $^n/_{10}$-Essigsäure .	1,784	2,906	3,096	3,150	3,176
mg Essigsäure. . . .	10,7	17,4	18,6	18,9	19,1
Benötigt cmm O_2 . .	1990	3260	3460	3530	3560
Fuchsinprobe	stark	sehr schwach	negat.	negat.	negat.

Wäre die verwandte Aldehydlösung *genau* 0,33 molar gewesen, hätten 3730 cmm O_2 verbraucht werden müssen. Neben allem anderen zeigt die in I nach mehr als 50-proc. Umsatz noch stark auftretende Aldehydreaktion, daß von einer für den Gesamtvorgang irgendwie ins Gewicht fallenden Dismutierung bei der Aldehydgärung durch Bact. pasteurianum nicht die Rede sein kann. Über den Umfang dieser Reaktion bei eigenem Bakterienmaterial unterrichtet noch die nächste Versuchsreihe.

Dismutation von Acetaldehyd durch Bact. pasteurianum. In mehreren Thunbergrohren wurde der gleiche Ansatz, wie er zur Messung der O_2-Aufnahme gedient hatte, zur Bestimmung der Dismutierung unter reinstem Stickstoff verwendet. Die Methodik ist die gleiche wie sie bei dem analogen Versuch mit Bact. orleanense auf S. 145 beschrieben ist. Temperatur 29,0°. Die entstandene Essigsäure wurde nach den angegebenen Zeiten titrimetrisch bestimmt.

	I	II	III	IV
Zeit (Stunden) .	17	42	66	66
ccm $^n/_{10}$-NaOH .	0,130	0,236	0,204	0,228
mg Essigsäure .	0,78	1,44	1,23	1,37

Die Cannizzarosche Reaktion ist nach knapp 2 Tagen zum Stillstand gekommen. Überall zeigt die starke Fuchsinreaktion am Ende der Versuche die Anwesenheit noch reich-

Digitized by Google

licher Aldehydmengen an. Wir halten es auf Grund einiger Hinweise für möglich, daß die Cannizzarosche Reaktion der Essigsäurebakterien bei Gegenwart kleiner Sauerstoffmengen etwas beschleunigt wird.

Somit ist durch unsere Beweisführung absolut ausgeschlossen, daß in der Essigsäuregärung des Alkohols durch Bact. orleanense die Cannizzarosche Disproportionierung des intermediär auftretenden Acetaldehyds eine biologische Zwischenstufe von Bedeutung bildet. Fest steht dagegen, daß der Aldehyd auf dem Wege der enzymatischen Dehydrierung direkt in Essigsäure übergeführt wird. Die von Neuberg aufgestellte Theorie wird den tatsächlichen Verhältnissen in keiner Weise gerecht und muß daher abgelehnt werden.

IV. Versuche mit anderen Substraten und Wasserstoffacceptoren. Über die Katalase der Essigsäurebakterien.

Salicylaldehyd wird ebensowenig wie sein Alkohol durch Bact. orleanense dehydriert, weder bei Gegenwart von Sauerstoff noch von Methylenblau. Irgendein Einfluß konnte bei der hier verwandten Methodik gegenüber gleichzeitig geführten Kontrollversuchen, die lediglich die geringfügige Resttätigkeit der Zellen erkennen ließen, nicht beobachtet werden.

Saligenin und *Salicylaldehyd* kamen in $^{m}/_{100}$-, $^{m}/_{200}$- und $^{m}/_{1000}$-Konzentration bei 28,7° zur Anwendung. Die Bakterien waren 4 Wochen alt, aber gegenüber Alkohol noch gut wirksam.

Dithio-Systeme als Acceptoren. Bei dem Interesse, das durch das Hopkinssche Glutathion in die Chemie der Dehydrierungsvorgänge gebracht worden ist, wollten wir sehen, ob die Essigsäurebakterien bei Gegenwart von Alkohol die Schwefelbrücke zu hydrieren vermögen.

$$CH_3 \cdot CH_2OH + R—S—S—R \longrightarrow CH_3 \cdot CHO + R—SH \; HS—R .$$

Die Versuche wurden mit *Dithio-diglycolsäure* und mit *Cystin angestellt.*

Je $^{m}/_{300}$-Dithio-diglycolsäure-Lösungen wurden in zahlreichen Ansätzen unter peinlichem Luftausschluß als Medium für die Reaktion von Essigsäurebakterien und Alkohol verwendet. Volumen 25 ccm. Die Gefäße waren zugeschmolzen; ihr Inhalt wurde nach 6—20stündigem Verweilen im Thermostaten bei 28,77° im verschlossenen Reaktionsgefäß

Digitized by Google

abgeschleudert und nach Entnahme von je 5 ccm mit $^n/_{100}$-Jodlösung auf Thioglycolsäure geprüft.

Zeit	0	3	6	6	6	20
ccm $^n/_{100}$-Thiosulfat.	9,75	9,80	9,70	9,15	9,54	9,61
Kontrolle ohne Bakterien	9,75	9,82	9,69	9,14	9,30	9,59

Es wird demnach kein Jod von der Reaktionslösung verbraucht, die Nitroprussidprobe auf SH ist in allen Ansätzen vollkommen negativ.

Der gleiche Versuch, bei dem $^4/_5$ der eingesetzten Dithiosäure mit der äquivalenten Menge NaOH neutralisiert war, also bei nahezu neutraler Reaktion, verlief nicht anders. Auch nach 76 Stunden kein Jodverbrauch durch die Reaktionslösung, keine Nitroprussidreaktion.

Mit *Cystin* verlief die Reaktion ebenfalls negativ.

Konzentration $^m/_{300}$. Das Cystin wurde heiß gelöst und man verwendete die übersättigte Lösung, die bisweilen zur Krystallisation kam. Je 2 Ansätze zeigten nach 5, 22 und 30 Stunden keinen Jodverbrauch und keine Nitroprussidreaktion.

Zeit (Stunden) . . .	5		22		30	
ccm $^n/_{100}$-Thiosulfat.	10,72	10,90	10,80	9,61	11,58	11,59
Kontrolle ohne Bakterien	11,07	11,07	11,04	9,50	11,70	11,72

Das Dithio-System ist auf Grund der Versuche als Wasserstoffacceptor für die Essigsäurebakterien völlig unbrauchbar. Wir wollen bei dieser Gelegenheit erwähnen, daß auch die von Wieland und Bergel[1]) angegebene Dehydrierung der Bernsteinsäure durch Lebermuskulatur mit Hilfe von Dithiodiglycolsäure nicht reproduziert werden konnte. Jene Versuche scheinen mit nicht genügender Sorgfalt angestellt worden zu sein. Herr K. Frage hat einwandfrei nachgewiesen, daß die Succinodehydrase von tierischem Gewebe auf Dithio-diglykolsäure als Wasserstoffacceptor *nicht* eingestellt ist.[2])

Über die Katalase der Essigsäurebakterien.

Die H_2O_2-zersetzende Wirkung von Bacterium orleanense ist auch im Barcroft-Schüttelgefäß manometrisch, und zwar an der durch den entbundenen Sauerstoff verursachten Druck-

[1]) A. 439, 209 (1924).

[2]) Wie mir Herr K. A. C. Elliott-Cambridge brieflich mitteilt, hat auch er die Angaben von Wieland und Bergel nicht bestätigen können. H. W.

Digitized by Google

erhöhung gemessen worden. Parallel damit wurde die Hemmung des Vorgangs durch Blausäure verschiedener Konzentration bestimmt. Die Bedingungen wurden genau denen der O_2-Absorptionsversuche angepaßt, die Konzentration des Hydroperoxyds war etwa $^m/_{100}$, so daß in einem Gefäß rund 1100 cmm O_2 zur Entbindung gelangen konnten. Die Zeit für den Temperaturausgleich im Thermostaten mußte für den HCN-freien Ansatz auf ein Minimum reduziert werden, da innerhalb der ersten 5 Minuten das meiste Hydroperoxyd zersetzt wird. Um trotzdem die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion kennenzulernen, wurden die beschickten Gefäße für I und II zusammen mit einem Kontrollgefäß ohne Bakterien (zur Temperaturkontrolle) im Thermostaten auf konstante Temperatur gebracht, dann rasch entnommen und mit je 1 ccm vorgewärmter $^m/_{10}$-Hydroperoxydlösung versetzt. Eine Minute nach dem Wiedereinsetzen begannen die Ablesungen. Dieses behelfsmäßige Verfahren hat Anfangswerte gegeben, die mit denen der Hemmungsversuche sich vergleichen ließen.

Die Blausäure kam in diesen 40 Minuten lang zur Einwirkung auf die Bakterien, dann kam die im Thermostaten vorgewärmte Hydroperoxydlösung hinzu, 5 Minuten danach erfolgte die erste Ablesung.

Tabelle 21.

Min.	I	II	Min.	III	IV	V	VI
1	155	150	5	52	15	↓	↓
2	140	150	10	63	15	↓	↓
3	130	145	15	50	18	21	11
4	85	90	20	52	15	↓	↓
5	65	70	25	52	15	↓	↓
6	60	65	30	43	18	18	14
7	35	35	35	47	18	↓	↓
8	25	30	40	61	16	↓	↓
9	35	40	45	—	—	22	12
10	25	20					
11	15	20					

Ansätze. Je 0,1 ccm Bakteriensuspension[1]) (Ernte 13.10.28, Stamm Ω 1,33 mg Trockensubstanz), je 1 ccm $^m/_5$-Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$ und 1 ccm $^m/_{10}$-H_2O_2, Gesamvolumen 10 ccm. Versuchstag 19. 10. 28.

[1]) 1 ccm Suspension auf 10 ccm verdünnt, davon 1 ccm.

Digitized by Google

	I	II	III	IV	V	VI
ccm KCN-Lösung . .	0	0	0,2 $^{m}/_{100}$	1,0 $^{m}/_{100}$	0,2 $^{m}/_{10}$	0,4 $^{m}/_{10}$
$^{m}/_{5}$-Essigsäure	0	0	0	0	0,1	0,2
Mol. HCN-Konzentrat.	0	0	$^{m}/_{5000}$	$^{m}/_{1000}$	$^{m}/_{500}$	$^{m}/_{250}$

Aus der Tabelle 21 ergibt sich für die einzelnen Ansätze folgende 5 Minutenleistung an katalatischer Wirkung in cmm O_2. Für I und II sind wegen der raschen Konzentrationsänderung die Anfangswerte maßgebend.

	I II	III	IV	V	VI
ccm O_2 in 5 Min. . . .	750	55	16	7	4
Verhältnis	100	7	2	1	0,5

In I und II, das sei bemerkt, zeigen die Werte Schwankungen, die wohl daher rühren, daß innerhalb des kleinen Ablesungsintervalls die Übersättigung der Lösung an Sauerstoff sich nicht aufhebt. So viel aber ist sicher, daß hier von einem linearen Verlauf der Reaktion, wie er bei den Dehydrierungen angetroffen wurde, nicht die Rede sein kann, daß vielmehr ein Prozeß höherer Ordnung vorliegt.

Bei der Geschwindigkeit, mit der die Essigsäurebakterien Hydroperoxyd zersetzen, war der Versuch, diese Substanz, die nach unserer Auffassung als erstes Produkt der Essigsäuregärung aus dem molekularen Sauerstoff entstehen muß, im Gang der normalen Gärung nachzuweisen, wenig aussichtsreich. Es ist in keinem Fall möglich gewesen, Hydroperoxyd mit dem Titanreagens, das allein hier in Betracht kommt, zu erkennen. Man hat aber bei ähnlichen Verhältnissen dadurch Erfolg gehabt, daß man die Wirkung der Katalase ausschaltete. Als geeignetes Hemmungsmittel kennt man nur die Blausäure, die aber offenbar nur dann zur Anwendung kommen kann, wenn ihre Wirkung gegenüber der Katalase stärker ist als gegenüber dem dehydrierenden Ferment. Bei empirischen Versuchen, bei denen man durch wechselnde Blausäuredosen die Katalase außer Wirkung setzen wollte, ließ sich ebensowenig wie früher Hydroperoxyd auffinden. Diesen Mißerfolg aufzuklären, wurde neuerdings die hemmende Wirkung der Blausäure an demselben Bakterienmaterial, mit dem die voranstehend beschriebenen Katalaseversuche ausgeführt waren,

Digitized by Google

genau ebenso gegenüber der Dehydrierung von Alkohol durch Sauerstoff geprüft.

Bakterien vom 13. 10. 28. Ω Versuchstag: 20. 10. 28. Je 1 ccm der auf das 10fache verdünnten Bakteriensuspension (1,33 mg Trockensubstanz), 1 ccm Acetatpuffer $p_H = 5{,}6$, 0,4 g Alkohol abs., Gesamtvolumen 10 ccm. Temperatur 28,91°.

	I	II	III	IV	V
Mol HCN	0	$^m/_{5000}$	$^m/_{1000}$	$^m/_{500}$	$^m/_{250}$

Tabelle 22.

Min.	I	II	III	IV	V
60	141	↓	↓	|	|
120	166	17	3	|	|
180	162	↓	↓	|	|
240	173	23	7	↓	↓
540	—	70	20	9	11

	I	II	III	IV	V
O_2-Aufnahme pro Stunde . .	167	12	4	1	1
Verhältnis	100	7	2	0,6	0,6
Verhältnis im wiederholten Ansatz	100	7,9	2,8	1,8	0,7

Wenn auch diese Versuche keinen Anspruch auf allzu große Genauigkeit erheben können, so weisen sie doch, zusammengehalten mit unseren anderen Bestimmungen der HCN-Hemmung, eine auffallende und sicher nicht zufällige Übereinstimmung auf mit denen, die die Hemmung der Katalase betreffen. Der Größenordnung nach werden zweifellos Dehydrase und Katalase in demselben Grad von der schädigenden Wirkung der Blausäure betroffen. Dies erklärt einmal, warum eine einseitige Hemmung der Katalase zugunsten der Fixierung von Hydroperoxyd nicht gelingen kann. Ferner aber verleiht der Vergleich in seinem Ergebnis der Annahme eine gewisse Stütze, daß die Katalase am Dehydrierungssystem mit Sauerstoff beteiligt sei.

Die Untersuchung wird von A. Bertho fortgesetzt.

Digitized by Google

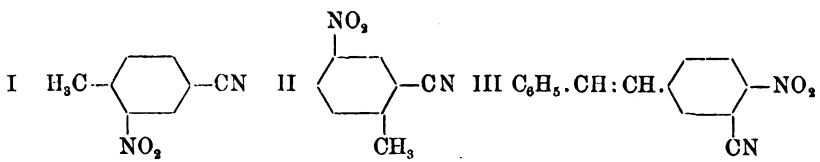
Zur Veresterung aromatischer und olefinischer Nitrile;

von *P. Pfeiffer*, *Irma Engelhardt* und *Willy Alfuss*.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn.]

(Eingelaufen am 2. November 1928.)

P. Pfeiffer und K. Matton[1]) haben schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen, daß aromatische Nitrile, die in einer der beiden ortho-Stellungen zur CN-Gruppe substituiert sind, nur sehr schwierig oder vielfach überhaupt nicht mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff bzw. Äthylalkohol und Chlorwasserstoff bei Wasserbadtemperatur veresterbar sind. So läßt sich unter den angegebenen Bedingungen m-Nitro-p-tolunitril (I) glatt verestern, während m-Nitro-o-tolunitril (II)



unverändert bleibt.

Es war nun von Interesse nachzusehen, ob sich eine allgemeine Regel über das Verhalten substituierter aromatischer Nitrile bei der Veresterung aufstellen läßt. Das ist in der Tat der Fall.

Führt man in Benzonitril, welches gut veresterbar ist, einen *Methyl*rest in o-Stellung ein, so wird die Esterifizierbarkeit fast auf Null herabgedrückt. Im Gegensatz aber zum o-Tolunitril lassen sich m-Tolunitril und p-Tolunitril ohne Schwierigkeiten verestern.

Ähnlich wie die Methylgruppe wirkt auch die *Nitro*gruppe. o-Nitrobenzonitril wird durch Methylalkohol bzw. Äthylalkohol und Chlorwasserstoff kaum angegriffen, während m- und p-Nitrobenzonitril unter den gleichen Bedingungen

[1]) B. 44, 1113 (1911).

Digitized by Google

in guter Ausbeute die entsprechenden Ester geben. Daß sich p-Nitro-m-cyanstilben[1]) nicht verestern läßt, ist danach verständlich.

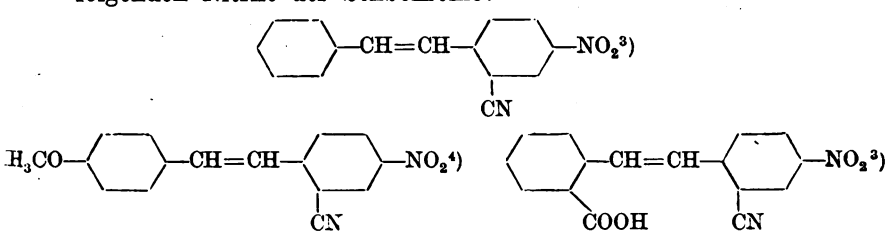
Ein orthoständiges *Chloratom* hebt ebenfalls die Esterifizierbarkeit des Cyanrestes auf. o-Chlorbenzonitril geht aus der Behandlung mit Methyl- bzw. Äthylalkohol und Chlorwasserstoff wieder unverändert hervor, während p-Chlorbenzonitril weitgehend in die Ester der Reihe übergeführt wird.

Auch die *Phenylgruppe* übt in der o-Stellung eine stark hemmende Wirkung aus, wie deutlich ein Vergleich von o- und p-Phenylbenzonitril zeigt. o-Phenylbenzonitril gibt mit Methyl- bzw. Äthylalkohol zwar etwas Ester, doch ist die Esterbildung bei dem p-Isomeren unter den gleichen Bedingungen von ganz anderer Größenordnung:

Esterbildung[2])

	$CH_3OH + HCl$	$C_2H_5OH + HCl$
o-Phenylbenzonitril . .	8,4 Proc.	5,6 Proc.
p-Phenylbenzonitril . .	82,0 Proc.	70,4 Proc.

Daß sich der *Vinylrest* den übrigen Substituenten anschließt, ist ohne weiteres zu erwarten. Die Wirkung einer o-ständigen Äthylenlücke äußert sich z. B. darin, daß sich α-Naphtonitril im Gegensatz zum β-Naphtonitril nicht verestern läßt. Ebenso ist die Nichtesterifizierbarkeit der folgenden Nitrile der Stilbenreihe:



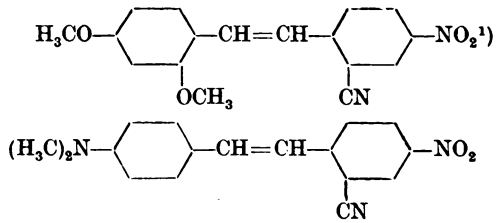
[1]) P. Pfeiffer und J. Klinkert, B. 51, 555 (1918).

[2]) Über die Esterifizierungsbedingungen siehe den experimentellen Teil.

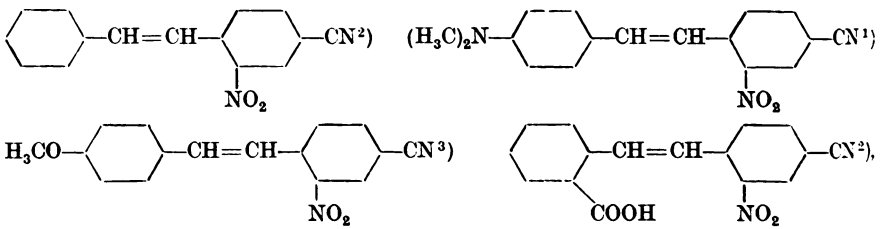
[3]) P. Pfeiffer und K. Matton, B. 44, 1113 (1911).

[4]) P. Pfeiffer und Mitarbeiter, B. 48, 1777 (1915).

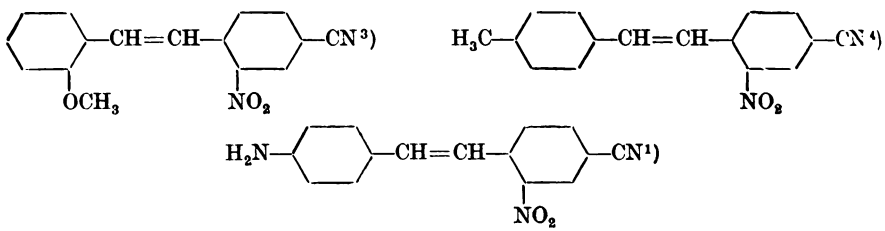
Digitized by Google



als Wirkung der zum CN-Rest *ortho*ständigen Äthylenlücke aufzufassen, zumal die isomeren Nitrile mit *para*-ständiger Cyangruppe:

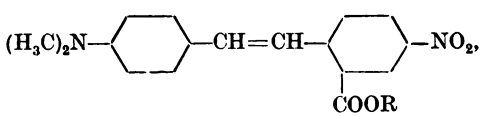


denen sich noch die Nitrile:



anschließen, glatt verestern lassen.

Daß die den *ortho*-Cyanstilbenen entsprechenden Ester ebenfalls einfach zugänglich sind, wenn man nur den Weg über die Nitrile vermeidet, zeigt das folgende Beispiel: Wir erhielten die Ester der Formel:



[1]) P. Pfeiffer, E. Kalckbrenner und H. Behr, J. pr. (2) **109**, 191 (1925).

[2]) P. Pfeiffer und K. Matton, B. **44**, 1113 (1911).

[3]) P. Pfeiffer und Mitarbeiter, B. **48**, 1777 (1915).

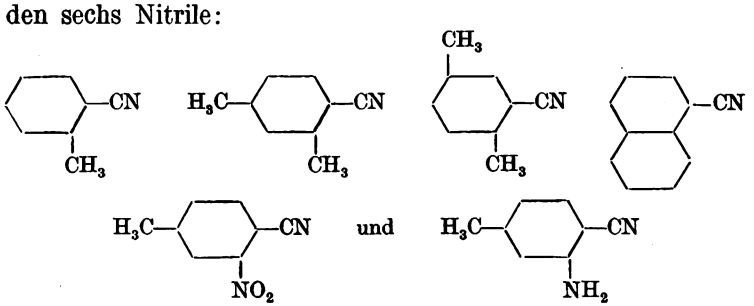
[4]) P. Pfeiffer und Mitarbeiter, A. **411**, 72 (1916).

Digitized by Google

die eine starke, charakteristische Fluorescenz zeigen mußten und in der Tat auch zeigten[1]), einfach dadurch, daß wir uns zunächst durch direkte Kondensation das Amid der Reihe darstellten, dieses dann mit wäßriger Salzsäure zur Carbonsäure verseiften und die Säure mit Methyl- bzw. Äthylalkohol und Chlorwasserstoff veresterten.

Zusammenfassend können wir sagen, daß ein *einziger* ortho-Substituent genügt, um die Esterifizierungsgeschwindigkeit eines aromatischen Nitrils mit Methyl- bzw. Äthylalkohol und Chlorwasserstoff fast auf Null herabzusetzen. Auf die chemische Natur des Substituenten kommt es hierbei erst in zweiter Linie an, indem sowohl die Methylgruppe, die Vinylgruppe, der Phenylrest, das Chloratom, wie auch die Nitrogruppe, also sowohl Substituenten erster wie solche zweiter Klasse stark hemmend wirken.

Die hier studierte Erscheinung[2]) erinnert zunächst lebhaft an die von Pinner[3]) konstatierte Tatsache, daß ein ortho-Substituent die Imidoätherbildung eines aromatischen Nitrils verhindern kann. So gibt Pinner an, daß die folgenden sechs Nitrile:



unter den von ihm angewandten Reaktionsbedingungen *keine* Imidoäther liefern. Diese volle Übereinstimmung im Verhalten der Nitrile bei der Ester- und der Imidoätherbildung stimmt gut zu der Annahme, daß die Imidoäthersalze die primären Reaktionsprodukte bei der Esterbildung sind.

[1]) Im Anhang soll kurz auf diese Fluorescenzerscheinungen eingegangen werden.

[2]) Siehe auch die Angaben von Spiegel [B. 51, 296 (1918)] über die Veresterung der Nitrile mit Alkohol und Schwefelsäure.

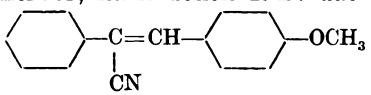
[3]) Pinner, „Die Imidoäther und ihre Derivate". Berlin 1892.

Digitized by Google

Dann weist unsere Gesetzmäßigkeit auch Beziehungen zu den Viktor-Meyerschen Esterifizierungsregeln aromatischer Carbonsäuren auf. Nach V. Meyer wirkt bekanntlich ein ortho-Substituent erschwerend auf die Esterbildung aromatischer Säuren mit Alkoholen und Chlorwasserstoff ein, wobei allerdings der Natur des Substituenten eine wesentliche Rolle zukommt. Eine fast völlige Verhinderung der Esterifizierung tritt bei den Carbonsäuren allerdings erst beim Vorhandensein *zweier* o-Substituenten ein, während ja bei den aromatischen Nitrilen bereits ein einziger o-Substituent genügt.

Die alte Streitfrage, ob bei der Verhinderung der Esterbildung durch o-Substituenten eine spezifische *chemische* Wirkung des Substituenten vorliegt, oder aber ein rein *sterischer* Effekt, indem der Substituent durch seine Raumbeanspruchung die Reaktion hemmt, kann durch unsere Versuche natürlich nicht entschieden werden. Wahrscheinlich überlagern sich beide Wirkungen. Wir haben aber vorläufig kein Mittel, den Anteil chemischer Kräfte und sterischer Faktoren voneinander zu sondern.

Von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß man die aromatischen Nitrile als eine spezielle Klasse von Olefin-nitrilen auffassen muß, untersuchten wir nun systematisch die letzteren auf ihre Esterifizierbarkeit hin. Daß man hier in bestimmten Fällen auf starke Reaktionshemmungen stoßen würde, ging schon aus gelegentlichen Beobachtungen des einen von uns hervor, nach denen z. B. das Nitril:

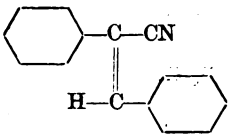


mit Alkohol und Chlorwasserstoff nicht veresterbar ist.

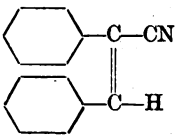
Nach unseren ersten Versuchen auf diesem Gebiet glaubten wir, daß immer solche olefinischen Nitrile der Veresterung großen Widerspruch entgegensetzen, bei denen sich an demjenigen Kohlenstoffatom, welches die CN-Gruppe trägt, ein aromatisches oder ein sonstiger ungesättigter Rest befindet, bis sich dann herausstellte, daß die *Konfiguration* des Äthylen-Nitrils von ganz wesentlichem Einfluß auf sein Verhalten bei der Veresterung ist.

Digitized by Google

Es seien hier zunächst die cis-trans-isomeren *α-Phenylzimtsäurenitrile*:



cis-Form
Schmelzp. 85—86°



trans-Form
Schmelzp. 49—51°

besprochen, von denen die trans-Form bisher unbekannt war. Zur Darstellung der beiden Nitrile kondensierten wir Benzaldehyd mit Phenylessigsäure zu den cis-trans-isomeren *α*-Phenylzimtsäuren, führten diese über die isomeren Chloride in die isomeren Amide über und behandelten dann die beiden Amide in Benzollösung mit Phosphorpentoxyd.

Aus der Säure vom Schmelzp. 137—138° entstand so ein Nitril vom Schmelzp. 85—86°, aus der Säure vom Schmelzp. 172° ein solches vom Schmelzp. 49—51°. Da nun die niedriger schmelzende Säure nach Bakunin[1]), wegen der leichten Bildung von Phenylindon, ganz sicher die cis-Konfiguration besitzt (cis-Stellung von Phenyl- und Carboxyl), die höher schmelzende Säure also die trans-Konfiguration, so liegt in dem Nitril vom Schmelzp. 85—86° die cis-Form, in dem Nitril vom Schmelzp. 49—51° die trans-Form vor.

Mit unserem Nitril vom Schmelzp. 85—86° ist das in der Literatur beschriebene Nitril vom gleichen Schmelzpunkt, welches durch direkte Kondensation vom Benzylcyanid und Benzaldehyd erhalten worden ist, identisch; es besitzt also die *cis-* und nicht, wie irrtümlich angegeben worden ist, die *trans*-Konfiguration.

Unerwartet scharf ist das unterschiedliche Verhalten der beiden Nitrile beim Verestern. *Während das trans-Nitril mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff bei Wasserbadtemperatur in zwei Stunden zu etwa 39 Proc. verestert wird, bleibt das cis-Nitril unter den gleichen Bedingungen fast ganz unverändert.*

---

[1]) G. 27, II, 48 (1897).

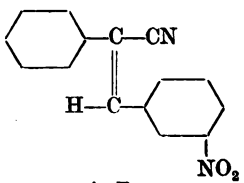
Digitized by Google

Auch nach vier Stunden ist aus dem *cis*-Nitril kein Ester entstanden.[1])

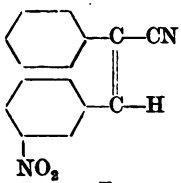
Berücksichtigen wir nun, daß sich Phenyl*hydro*zimtsäurenitril noch leichter verestern läßt als unser *trans*-Nitril (zu 75 Proc. unter den obigen Bedingungen), so sehen wir, daß zwar schon die Äthylenlücke hemmend wirkt, daß aber die cis-Stellung von Phenyl- und Cyanrest noch hinzukommen muß, um eine fast völlige Reaktionshinderung zu bewirken.

Daß hier kein Ausnahmefall vorliegt, zeigt das Verhalten der *cis-trans*-isomeren Formen des m-Nitro- und p-Nitrophenylzimtsäurenitrils.

Die Darstellung der cis-trans-isomeren m-Nitrophenylzimtsäurenitrile:



cis-Form
Schmelzp. 133—134°



trans-Form
Schmelzp. 96°

entspricht ganz der Gewinnungsweise der NO_2-freien Verbindungen. Auch hier wurde von den cis-trans-isomeren Säuren ausgegangen, deren Konfigurationsformeln durch Bakunin[2]) eindeutig bestimmt worden sind:

cis-Säure →	*cis-Chlorid* →	*cis-Amid* →	*cis-Nitril*
Schmelzp. 195—196°	Schmelzp. 100—101°	Schmelzp. 176°	Schmelzp. 133—134°
trans-Säure →	*trans-Chlorid* →	*trans-Amid* →	*trans-Nitril*
Schmelzp. 181—182°	Schmelzp. 93°	Schmelzp. 146°	Schmelzp. 96°.

Von diesen Verbindungen sind die isomeren Chloride, die isomeren Amide und das *trans*-Nitril neu; das *cis*-Nitril war bisher durch direkte Kondensation von Benzylcyanid mit m-Nitrobenzaldehyd erhalten worden, so daß über seine Konfiguration nichts ausgesagt werden konnte; diese steht nunmehr fest.

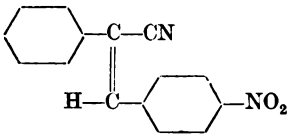
[1]) Über das unterschiedliche Verhalten der stereoisomeren *Säuren* der Reihe beim Verestern siehe Sudborough und Lloyd, Soc. 73, 81 (1898).

[2]) C. 1900, II, 1276.

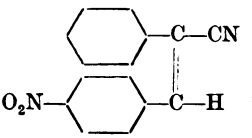
Digitized by Google

Ganz in Übereinstimmung mit dem Verhalten der isomeren Phenylzimtsäure-nitrile ist auch in der m-Nitroreihe das *cis*-Nitril gegen Methylalkohol und Chlorwasserstoff ganz stabil, während sich das *trans*-Nitril leicht verestern läßt. Es wird unter den von uns angewandten Bedingungen in 2 Stunden zu 51 Proc., in 4 Stunden zu 78 Proc. in den Methylester der Reihe übergeführt.

Über die Darstellung der cis-trans-isomeren *para-Nitrophenylzimtsäurenitrile*:



cis-Nitril
Schmelzp. 121—122°



trans-Nitril
Schmelzp. 121—122°

orientiert die folgende Übersicht:

cis-Säure	*cis-Chlorid*	*cis-Amid*	*cis-Nitril*
Schmelzp. 142—143°	Schmelzp. 88—91°	Schmelzp. 208,5—210°	Schmelzp. 121—122°
trans-Säure	*trans-Chlorid*	*trans-Amid*	*trans-Nitril*
Schmelzp. 213°	Schmelzp. 95°	Schmelzp. 183—184,5°	Schmelzp. 121—122°.

Neu sind die beiden Chloride, die beiden Amide und die beiden Nitrile. Zwar ist in der Literatur ein p-Nitro-α-phenylzimtsäurenitril als *orangerotes* Pulver vom Schmelzpunkt 117—118° beschrieben. Da aber unser *cis*-Nitril goldglänzende Blättchen vom Schmelzp. 121—122°, das *trans*-Nitril glänzende gelbliche Nadelbüschel vom gleichen Schmelzpunkt bildet, so kann es sich bei dem Nitril der Literatur um ein unreines Produkt handeln.

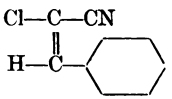
Der Mischschmelzpunkt unserer beiden Nitrile liegt bei 90—110°; sie sind also sicher verschieden voneinander. Diese Verschiedenheit kommt besonders scharf bei den Esterifizierungsversuchen zum Vorschein. *Das trans-Nitril läßt sich leicht verestern, während das cis-Nitril von Methylalkohol und Chlorwasserstoff bei Wasserbadtemperatur kaum angegriffen wird.*

Wir wünschten nun das Verhalten solcher isomerer Zimtsäurenitrile kennen zu lernen, die in α-Stellung zur

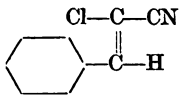
Digitized by Google

Cyangruppe statt eines Phenylrestes ein Chloratom enthalten.

Die Darstellung der stereoisomeren *α*-Chlorzimtsäurenitrile



cis-Nitril
Schmelzp. 19—21°



trans-Nitril
Schmelzp. 33—34°

gelang auf die gleiche Weise wie die Synthese der isomeren *α*-Phenylzimtsäurenitrile, so daß es auch hier genügt, den Gang der Synthese schematisch anzugeben:

cis-Säure ⟶ *cis-Amid* ⟶ *cis-Nitril*
Schmelzp. 109—111,5° Schmelzp. 133—134° Schmelzp. 19—21°

trans-Säure ⟶ *trans-Amid* ⟶ *trans-Nitril*
Schmelzp. 138—139° Schmelzp. 121,5—123° Schmelzp. 33—34°.

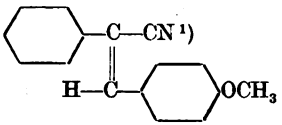
Leider scheiterten unsere Versuche, bei den beiden isomeren Nitrilen Unterschiede in der Esterifizierungsgeschwindigkeit festzustellen, an der Tatsache, daß sich das cis-Nitril bei der Veresterung in das trans-Nitril umlagert, so daß beide Nitrile weitgehend verestert werden, wobei aber der gleiche *trans*-Chlorzimtsäuremethylester entsteht.

Insgesamt sehen wir, daß bei den Veresterungen der olefinischen Nitrile die *Konfiguration* eine ganz wesentliche Rolle spielt. *In der von uns untersuchten α-Phenylzimtsäurereihe ist jedesmal die trans-Form glatt veresterbar, während die cis-Form der Veresterung nicht oder nur sehr schwer zugänglich ist.*

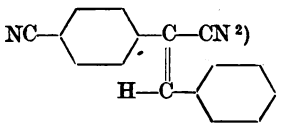
Diese Gesetzmäßigkeit können wir dazu benutzen, *Konfigurationsbestimmungen* in der Zimtsäurenitril-Reihe vorzunehmen; denn wir dürfen den Schluß ziehen, daß ein Nitril dieser Reihe, welches sich *nicht* verestern läßt, eine cis-Verbindung ist.

Es ergeben sich so für die nachstehenden Nitrile, die sich sämtlich in bezug auf die olefinische CN-Gruppe nicht verestern lassen, die Konfigurationsformeln:

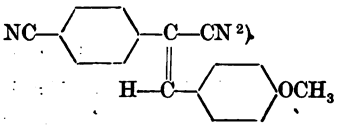
Digitized by Google



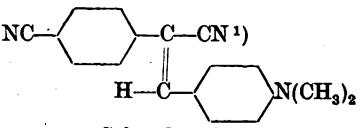
Schmelzp. 95°



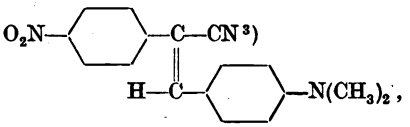
Schmelzp. 146—147°



Schmelzp. 161—162°



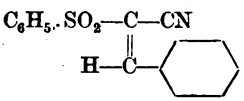
Schmelzp. 205°



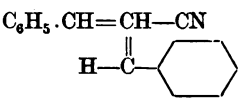
Schmelzp. 241—242°

in denen stets Cyangruppe und Phenylkern in cis-Stellung zueinander stehen.

Zu den *cis*-Verbindungen gehören ferner das α-Phenylsulfon-zimtsäurenitril IV und das Dibenzal-propionitril (V), ein Nitril der Butadienreihe:

IV 

Schmelzp. 135°

V 

Schmelzp. 115—116°.

Diese Nitrile, deren Darstellung im experimentellen Teil näher beschrieben ist, werden durch Chlorwasserstoff und Methyl- bzw. Äthylalkohol nicht angegriffen.

Die isomeren *trans*-Nitrile sind in all diesen Fällen noch unbekannt.

Ist ein olefinisches Nitril gut esterifizierbar und fehlt die nicht esterifizierbare, stereoisomere Form, so können wir natürlich keine Aussage über seine Konfiguration machen, da ja, wie wir bei den obigen chlorhaltigen Nitrilen gesehen haben, Umlagerungen nicht ausgeschlossen sind. So wissen wir z. B. nicht, ob die beiden leicht esterifizierbaren Nitrile:

---

[1]) P. Pfeiffer und H. Behr, A. **465**, 20 (1928).

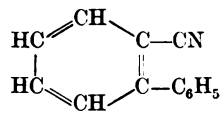
[2]) H. Kübler, Dissertation, Bonn 1926.

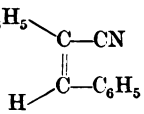
[3]) Siehe den experimentellen Teil.

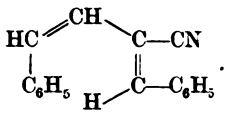
Digitized by Google

Zimtsäurenitril und α-Methylzimtsäurenitril[1]) der cis- oder der trans-Reihe angehören.

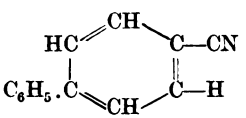
Wir haben nun zwei Reihen von Nitrilen kennen gelernt, die nicht oder nur sehr schwierig esterifizierbar sind, die mono-orthosubstituierten aromatischen Nitrile und die cis-Formen der Nitrile der α-Phenylzimtsäuren und verwandter Verbindungen. Daß zwischen diesen beiden Nitril-Reihen die engsten konstitutionellen und sterischen Beziehungen bestehen, erkennt man sofort, wenn man etwa o-Phenylbenzonitril (VI), cis-α-Phenylzimtsäurenitril VII und Dibenzalpropionitril (VIII) einander gegenüberstellt.

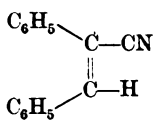
VI 

VII 

VIII 

Diese engen Beziehungen führen zu dem Schluß, daß sich o-Phenylbenzonitril deshalb so schwierig verestern läßt, weil es ein „Zimtsäurenitril" ist, in welchem Cyan- und Phenylrest, bedingt durch den Benzolringschluß, zwangsläufig in cis-Stellung zueinander stehen. In dem leicht esterifizierbaren p-Phenylbenzonitril (IX) haben wir eine Art trans-Verbindung vor uns, vergleichbar dem ebenfalls leicht esterifizierbaren *trans*-Phenylzimtsäurenitril (X):

IX 

X 

Mit der sog. aromatischen Bindung des Cyanrestes in den Phenyl-benzonitrilen hat das Verhalten dieser Verbindungen nichts zu tun.

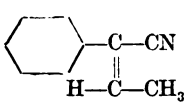
Wahrscheinlich wird die schwierige Veresterung der übrigen Orthoderivate des Benzonitrils ebenfalls mit ihrem versteckt olefinischen Charakter und der zwangsläufigen cis-Stellung von Cyanrest und Substituent zusammenhängen.

Zur Prüfung dieser Verallgemeinerung haben wir noch versucht, die isomeren α-Phenylcrotonsäurenitrile (XI und

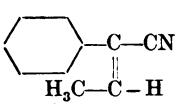
[1]) Darstellung siehe im experimentellen Teil.

Digitized by Google

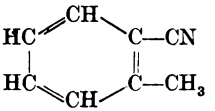
XII) darzustellen, um sie mit dem o-Toluylsäurenitril (XIII), welches kaum veresterbar ist, zu vergleichen.



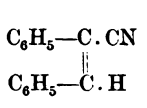
XI



XII



XIII



XIV

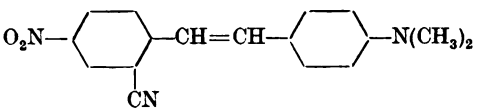
Leider ist es uns bisher nur gelungen, ein einziges α-Phenylcrotonsäurenitril zu isolieren. Es bildet ein farbloses, charakteristisch riechendes Öl vom Kp. = 125° bei 13—14 mm Druck. In ihm liegt wahrscheinlich die *cis*-Form vor, da es nur sehr langsam verestert wird. Unter unseren Bedingungen werden nur 9 Proc. Methylester erhalten, während z. B. trans-Phenylzimtsäurenitril, dem es doch in seiner Esterifizierungsgeschwindigkeit entsprechen sollte, falls wir es mit einer *trans*-Verbindung zu tun hätten, unter den gleichen Bedingungen 39 Proc. Ester gibt.

Jedenfalls findet die schwierige Veresterung des o-Toluylsäurenitrils in der langsamen Veresterung des α-Phenylcrotonsäurenitrils ihre Parallele.

Anhang.

Es sei hier noch kurz auf die Flourescenzerscheinungen einiger aromatischer Nitrile und verwandter Substanzen eingegangen.[1])

Stilben, der Grundkörper unserer fluorescierenden Substanzen, emittiert im ultravioletten Teil des Spektrums; p-Dimethylaminostilben besitzt eine blauviolette, p-Dimethylamino-p'-nitrostilben eine schön goldgelbe Fluorescenzfarbe. Führt man in der letzteren Verbindung in den NO_2-haltigen Benzolkern in o-Stellung zur Äthylenlücke eine CN-Gruppe ein, geht also zur Verbindung:



[1]) Zum Nachweis der Fluorescenzen wurde eine Lösung von 1 mg Substanz in 5 ccm Benzol, die sich in einem dünnwandigen Reagenzglas befand, dem Licht eines zwischen Nickelelektroden übergehenden Flammenbogens ausgesetzt.

Digitized by Google

über, so bleibt die Fluorescenzfähigkeit erhalten, die Fluorescenzfarbe ist dann intensiv rotstichig-orange. Das entsprechende Säureamid fluoresciert orange, die Säure selbst schwach gelborange und der Methyl- und Äthylester stark goldorange.

Wenn man jetzt in dem obigen Dimethylamino-nitrocyanstilben Nitrogruppe und Cyanrest miteinander vertauscht, so *verschwindet* eigenartigerweise die Fluorescenzfähigkeit; sie kommt auch dann nicht wieder zum Vorschein, wenn man in den der o-Nitro-p-cyan-Verbindung die Cyangruppe mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff verestert.

Versuchsteil.[1])

Die Veresterung der Nitrile wurde stets so durchgeführt, daß 0,5 g Nitril in 20 ccm absolutem Methyl- oder Äthylalkohol gelöst und dann in die unter Rückfluß und Feuchtigkeitsabschluß auf dem Wasserbad siedende Flüssigkeit zwei Stunden lang ein lebhafter Chlorwasserstoffstrom eingeleitet wurde. Der Chlorwasserstoff wurde in einem Kippschen Apparat aus Salmiakstücken und roher Schwefelsäure erzeugt und durch konzentrierte Schwefelsäure getrocknet. Nach Beendigung des Versuchs wurde die Reaktionsflüssigkeit noch zwei Stunden sich selbst überlassen und dann in Wasser gegossen. Hierbei schied sich in vielen Fällen (oft erst nach einigem Stehen) ein fester, krystallinischer Niederschlag aus, der dann abfiltriert wurde. War das Reaktionsprodukt flüssig oder besaß es einen relativ niedrigen Schmelzpunkt, so wurde es mit Äther ausgeschüttelt, der Ätherauszug mehrere Stunden über Chlorcalcium getrocknet und der Äther abdestilliert. Durch eine Stickstoffbestimmung des Rückstandes ließ sich leicht feststellen, ein wie großer Anteil des Nitrils verestert worden war.

Abweichungen von dieser Versuchsanordnung werden besonders angegeben.

a) Veresterung aromatischer Nitrile.

1. *Benzonitril* (A.). Das angewandte Benzonitril bildete ein farbloses Öl, welches unter 14 mm Druck bei 73° siedete.

0,5 g Benzonitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Das ölige Veresterungsprodukt wurde 24 Stunden lang in geschlossenem Exsiccator über P_2O_5 getrocknet.

0,1874 g Reaktionsprodukt: 7,50 ccm N (17°, 760 mm).

Gef. N 4,71.

[1]) Der Anteil der Mitarbeiter an den einzelnen Versuchen ist durch den Anfangsbuchstaben ihrer Namen gekennzeichnet.

Digitized by Google

Da Benzonitril 13,60 Proc. N enthält, so waren im Veresterungsprodukt 65,4 Proc. Ester enthalten.

0,5 g Benzonitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Farbloses, stark nach Benzoesäureester riechendes Öl.

0,1634 g Reaktionsprodukt: 12,2 ccm N (18°, 766 mm).

Gef. N 8,83.

Gehalt an Ester 35,1 Proc. Bei sechsstündiger Versuchsdauer steigt die Esterausbeute auf 89 Proc.

2. *o-Tolunitril* (E.). Das angewandte o-Tolunitril enthielt 11,28 Proc. N; berechnet für reines Nitril 11,97 Proc. N.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Fast farbloses, öliges Reaktionsprodukt.

0,2426 g Reaktionsprodukt: 22,4 ccm N (18°, 761 mm).

Gef. N 10,85.

Es lag also im wesentlichen unverändertes Nitril vor.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Fast farbloses, öliges Reaktionsprodukt.

0,1417 g Reaktionsprodukt: 13,2 ccm N (22°, 767 mm).

Gef. N 10,88.

Es lag wieder fast unverändertes Nitril vor.

3. *m-Tolunitril* (A). Dargestellt aus m-Toluidin. Farbloses Öl vom Siedep. 91° bei 14 mm Druck.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Farbloses, dickflüssiges Öl; Ausbeute 0,44 g.

0,1703 g Reaktionsprodukt: 1,4 ccm N (26°, 757 mm).

Gef. N 0,94.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 92,1 Proc. Ester.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Farbloses, dickflüssiges Öl; Ausbeute 0,47 g.

0,1748 g Subst.: 7,60 ccm N (26°, 757 mm).

Gef. N 4,94.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 58,7 Proc. Ester.

4. *p-Tolunitril* (E.). Präparat von Merck in Darmstadt.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Farbloses, angenehm riechendes Öl.

0,2072 g Subst.: 3,8 ccm N (20°, 766 mm).

Gef. N 2,15.

Estergehalt des Reaktionsproduktes 82 Proc.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Farbloses Öl. Die Stickstoffbestimmung ergab 2,4 Proc. N; Estergehalt des Reaktionsproduktes 80 Proc.

Digitized by Google

5. *o-Nitrobenzonitril* (E.). Dargestellt aus o-Nitranilin. Farblose Krystalle vom Schmelzp. 109°.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Ausbeute an Reaktionsprodukt vom Schmelzp. 106 bis 107° 90 Proc. d. Th. Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial 106—108°. Eine Veresterung hatte also nicht stattgefunden. Auch mit käuflichem Methylalkohol keine Veresterung.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Ausbeute an Reaktionsprodukt vom Schmelzp. 107 bis 110° 0,46 g. Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial 108—110°. Eine Veresterung hatte also wieder nicht stattgefunden. Beim Behandeln des Nitrils mit Chlorwasserstoff und gewöhnlichem Alkohol tritt ebenfalls keine Veresterung ein.

6. *m-Nitrobenzonitril* (A.). Dargestellt aus m-Nitranilin. Farblose verfilzte Nadeln vom Schmelzp. 117—118°.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Das Reaktionsprodukt (Ausbeute 0,58 g) bildete schwach gelb gefärbte Krystalle vom Schmelzp. 73—78°. Der reine *Methyl*ester schmilzt bei 78,5°.

0,1486 g Reaktionsprodukt: 11,6 ccm N (19°, 765 mm).

Gef. N 9,19.

Estergehalt des Reaktionsproduktes 87 Proc.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Schwach gelb gefärbte, verästelte Nadeln vom Schmelzpunkt 36—53°. Ausbeute 0,5 g. Der reine Äthylester schmilzt bei 47°.

0,1415 g Subst.: 16,0 ccm N (18°, 765 mm).

Gef. N 13,65.

Estergehalt des Reaktionsproduktes also 45 Proc.

7. *p-Nitrobenzonitril* (E.). Dargestellt aus p-Nitranilin. Schwach gelbliche, federförmige Krystalle vom Schmelzp. 146°.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Feste, farblose, angenehm riechende Substanz vom Schmelzp. 94—96° (Ausbeute 0,48 g). Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz das Reaktionsprodukt bei 96°, in Übereinstimmung mit dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt des p-Nitrobenzoesäuremethylesters.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Ausbeute an farblosem, esterartig riechendem Reaktionsprodukt vom Schmelzp. 54—57° 0,47 g. Schmelzpunkt des umkrystallisierten Esters 57°, in Übereinstimmung mit dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt des p-Nitrobenzoesäureäthylesters.

8. *m-Nitro-o-tolunitril* (E.). Darstellung durch Nitrierung von o-Tolunitril. Aus Alkohol umkrystallisiert: farblose, glänzende Nadeln vom Schmelzp. 105°.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem

Digitized by Google

*Methyl*alkohol. Ausbeute an mit Wasser ausgefälltem Reaktionsprodukt 88 Proc. des Ausgangsmaterials; Schmelzp. 106°. Es lag also unverändertes Nitril vor (Schmelzpunkt des Methylesters der Reihe 69°).

Auch durch wäßrigen Methylalkohol wird das Nitril nicht verestert.

9. *m-Nitro-p-tolunitril* (E.). Erhalten durch Nitrieren von p-Tolunitril. Aus Alkohol umkrystallisiert: Lange, gelbliche Nadeln vom Schmelzp. 107°.

0,5 g Substanz, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Mit Wasser bildete sich ein krystallinischer Niederschlag vom Schmelzp. 44—46°; Ausbeute 0,5 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol schmolz das Reaktionsprodukt bei 49—50°. Es lag also m-Nitro-p-toluylsäuremethylester vor, dessen Schmelzpunkt nach der Literatur bei 49—50° liegt. Gewöhnlicher Methylalkohol verestert das Nitril ebenfalls ganz glatt.

10. *o-Chlorbenzonitril* (E.). Dargestellt aus Salicylaldehyd über Salicylaldoxim und Salicylsäurenitril durch Behandeln des letzteren mit Phosphorpentachlorid.[1]) Aus kochendem Wasser krystallisiert das Nitril in langen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 42—43°.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Farbloses, krystallinisches Reaktionsprodukt vom Schmelzpunkt 36—40°; Ausbeute 0,48 g. Die Mischprobe mit o-Chlorbenzonitril (Schmelzp. 42—43°) gab keine Depression; es lag also im wesentlichen unverändertes Ausgangsmaterial vor. Mit gewöhnlichem Methylalkohol findet ebenfalls keine Veresterung statt. Es wird das unveränderte Ausgangsmaterial (Ausbeute 0,46 g; Schmelzp. 38—42°) zurückerhalten.

Gegen Chlorwasserstoff und Äthylalkohol ist das Nitril ebenfalls indifferent. Wir erhielten ein Produkt vom Schmelzp. 38—43° (Ausbeute 96 Proc.), also unverändertes Nitril. Durch Chlorwasserstoff und gewöhnlichen Äthylalkohol findet ebenfalls keine Esterifizierung statt.

Der Methyl- und Äthylester der o-Chlorbenzoesäure sind bei gewöhnlicher Temperatur flüssig.

11. *p-Chlorbenzonitril* (E.). Darstellung mit Hilfe der Sandmeyerschen Reaktion aus p-Chloranilin.[2]) Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert: Feine, farblose Nadeln vom Schmelzp. 90°.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Nach dem Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser allmähliche Abscheidung feiner Nadeln vom Schmelzp. 38—42°. Das Filtrat gab beim Ausäthern weitere Mengen dieser Verbindung.

0,1180 g Reaktionsprodukt: 0,3 ccm N (18°, 756 mm).

Gef. N 0,30.

Das Reaktionsprodukt bestand also zu 97 Proc. aus p-Chlorbenzoesäuremethylester, dessen Schmelzpunkt nach der Literatur bei 42—43° liegt.

[1]) B. **16**, 1782 (1883); B. **26**, 1254 (1893).

[2]) R. **16**, 113 (1897).

Digitized by Google

Mit Chlorwasserstoff und gewöhnlichem Methylalkohol entstand direkt fast reiner Ester vom Schmelzp. 42—43°; er enthielt nur 0,05 Proc. Nitril.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Öliges Reaktionsprodukt.

0,1956 g Reaktionsprodukt: 5,5 ccm N (20°, 761 mm).

Gef. N 3,28.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 67,9 Proc. Ester. Mit gewöhnlichem Äthylalkohol entstand ein Produkt, welches 74 Proc. Ester enthielt.

12. *o-Phenylbenzonitril* (A.). Dieses bisher noch unbekannte Nitril wurde ausgehend von Fluoren über Fluorenon und o-Phenylbenzoesäure erhalten. Die o-Phenylbenzoesäure wurde mit Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid und dieses mit konz. wäßrigem Ammoniak in das Amid der Reihe übergeführt. Aus Alkohol krystallisiert das Amid in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 177°. Ein Gewichtsteil Amid wurde nun 4 Stunden lang unter Feuchtigkeitsabschluß in wasserfreiem Benzol mit zwei Gewichtsteilen Phosphorpentoxyd erhitzt. Dann wurde filtriert, im Filtrat das Benzol verdampft und der tiefbraune, ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Farbloses, zähflüssiges Öl, Siedep. 176 bis 177° bei 16 mm Druck. Ausbeute 35 Proc. d. Th.

0,1562 g Subst.: 11,0 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{13}H_9N$ Ber. N 7,83 Gef. N 8,01.

0,3 g Nitril wurden zwei Stunden lang auf dem Wasserbad mit Chlorwasserstoff und 12 ccm absolutem *Methyl*alkohol behandelt. Gelbstichiges, zähflüssiges Öl; Ausbeute 0,28 g.

0,1592 g Reaktionsprodukt: 10,2 ccm N (27°, 748 mm).

Gef. N 7,17.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 8,4 Proc. Ester.

0,3 g Nitril wurden zwei Stunden lang auf dem Wasserbad mit Chlorwasserstoff und 12 ccm absolutem *Äthyl*alkohol behandelt. Gelbstichiges, zähflüssiges Öl; Ausbeute 0,3 g.

0,1614 g Reaktionsprodukt: 10,4 ccm N (23°, 756 mm).

Gef. N 7,39.

Das Öl enthielt also 5,6 Proc. Ester.

13. *p-Phenylbenzonitril.*[1]) Darstellung nach Rassow[2]) aus Biphenyl über die p-Sulfonsäure. Aus Ligroin umkrystallisiert: Farblose Krystalle vom Schmelzp. 82°.

[1]) Dieses Nitril ist von Herrn Dr. Seydel untersucht worden.

[2]) A. 282, 142 (1894).

Digitized by Google

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Ausbeute an festem Veresterungsprodukt 0,47 g. Schmelzpunkt nach dem Behandeln mit wäßriger Sodalösung 117°; Literatur-Schmelzpunkt des p-Phenylbenzoesäure-methylesters 117,5°.

0,1713 g Rohprodukt: 2,1 ccm N (20°, 751 mm).

Gef. N 1,4.

Das rohe Veresterungsprodukt enthielt also 82 Proc. Ester.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol. Ausbeute an rohem Veresterungsprodukt 0,45 g; farbloses Öl.

0,1561 g Reaktionsprodukt: 3,1 ccm N (17°, 754 mm).

Gef. N 2,32.

Das Veresterungsprodukt enthielt also 70,4 Proc. Ester.

14. *α-Naphtonitril* (E.). Da in der Literatur eine genaue Versuchsanordnung für die Darstellung des α-Naphtonitrils fehlt[1]), so sei sie hier angegeben.

Man schlämmt 15 g α-Naphtylamin in 30 ccm konz. Salzsäure auf, gibt etwa 100 ccm Wasser hinzu, kocht bis zur Lösung, läßt erkalten und kühlt mit Eis. Es scheidet sich so das salzsaure α-Naphtylamin in sehr feiner Verteilung aus. Dann kühlt man die Aufschlämmung auf — 5° ab, gibt allmählich eine Lösung von 8 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser hinzu und läßt die diazotierte Lösung unter ständigem Umschütteln zu einer kalten Lösung von 50 g Kupfersulfat und 55 g Cyankalium in 300 g Wasser fließen. Es bildet sich so das gesuchte α-Naphtonitril, welches durch Wasserdampfdestillation gereinigt wird. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert: Farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 37°. Ausbeute an reinem Nitril 5 g.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. 0,45 g krystallisiertes Reaktionsprodukt vom Schmelzp. 36 bis 37°; Mischschmelzpunkt mit dem angewandten Nitril 35—38°. Es war also keine Veresterung erfolgt. Mit gewöhnlichem *Methyl*alkohol wurde ebenfalls ein negatives Resultat erzielt.

Beim Behandeln des Nitrils mit absolutem *Äthyl*alkohol resultierte wiederum unverändertes Nitril; Schmelzp. 37—37,5°; Ausbeute 94 Proc. Auch mit gewöhnlichem Alkohol verlief der Versuch negativ.

15. *β-Naphtonitril* (E.). Die Darstellung des β-Naphtonitrils erfolgt genau wie die der isomeren α-Verbindung. Aus Alkohol umkrystallisiert: Farblose Krystalle vom Schmelzp. 66°.

0,5 g Nitril wurden mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol behandelt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen, *sofort* ausgeäthert und der Äther abgedampft.

0,2257 g des Rückstandes gaben 4,4 ccm N (22°, 756 mm).

Gef. N 2,19.

---

[1]) Siehe B. **20**, 241 (1887).

Digitized by Google

Da das Nitril 9,15 Proc. N besitzt, so sind im Reaktionsprodukt 77,1 Proc. Ester enthalten. Mit gewöhnlichem Methylalkohol findet ebenfalls weitgehende Veresterung statt.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol; das Reaktionsprodukt wie oben aufgearbeitet.

0,1228 g Subst.: 2,3 ccm N (24°, 758 mm).

Gef. N 2,1.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 77 Proc. Ester. Mit käuflichem Äthylalkohol entstanden unter den gleichen Bedingungen 67,1 Proc. Ester. Als der Chlorwasserstoff 3 Stunden lang auf dem Wasserbad in die Lösung des Nitrils in gewöhnlichem Alkohol eingeleitet und das Reaktionsgemisch dann noch zwei Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen wurde, bildeten sich 85 Proc. Ester.

0,2474 g Subst.: 3,0 ccm N (21°, 751 mm).

Gef. N 1,4.

16. *p-Nitro-o-cyan-p'-dimethylaminostilben* (E.). Grün glänzende, fast schwarze Blättchen, die beim Verreiben ein fast schwarzes Pulver geben. Schmelzp. 209—210°.[1])

Unter den von uns angeführten Bedingungen findet mit Chlorwasserstoff und absolutem Methylalkohol keine Veresterung statt. Aus 0,129 g Nitril wurden 0,126 g Reaktionsprodukt erhalten vom Schmelzpunkt 200—207°, welches im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial keine Depression gab.

2,371 mg Subst.: 0,291 ccm N (18°, 761 mm).

$C_{17}H_{15}O_2N_3$ Ber. N 14,34 Gef. N 14,42.

17. *p-Nitro-p'-dimethylaminostilben-o-carbonsäureamid* (E.). Darstellung durch Erhitzen von 1 g p-Dimethylamino-benzaldehyd mit 1 g p-Nitro-o-toluylsäureamid unter Zusatz von 10 Tropfen Piperidin auf 120—130°. Versuchsdauer etwa $1^1/_2$ Stunden. Mehrfach aus 96-proc. Alkohol umkrystallisiert: Schöne, schillernde Nädelchen vom Aussehen des Krystallvioletts; Schmelzp. 242—243° (unter Zersetzung). Ausbeute 0,8 g.

Leicht löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform und Eisessig, sehr schwer löslich in Äther, unlöslich in Ligroin. Fluorescenzfarbe in Benzol orange.

0,1850 g Subst.: 21,3 ccm N (10°, 747 mm).

$C_{17}H_{17}O_3N_3$ Ber. N 13,50 Gef. N 13,65.

18. *p-Nitro-p'-dimethylaminostilben-o-carbonsäure* (E.). 1 g Amid wird 3 Stunden lang mit 30 ccm 25-proc. Salzsäure

[1]) P. Pfeiffer und Mitarbeiter, B. 48, 1808 (1915).

Digitized by Google

unter Rückfluß auf 120° erwärmt. Die heiße, gelbliche Lösung wird unter Umrühren in eine kochende, konz. wäßrige Natriumacetatlösung gegossen. Abscheidung eines roten Niederschlags, der nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig dunkelrote Krystalle vom Schmelzp. 206° (unter Zersetzung) bildet. Ausbeute 0,6 g.

Leicht löslich in Eisessig und Alkohol, schwer löslich in Benzol und Chloroform, kaum löslich in heißem Ligroin und in Äther. Wird spielend leicht von wäßriger Soda und wäßrigem Ammoniak aufgenommen. Fluorescenzfarbe in Benzol schwach gelborange.

5,863 mg Subst.: 0,4616 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{17}H_{16}O_4N_2$ Ber. N 8,97 Gef. N 9,12.

19. *Methylester der Säure* 18 (E.). Man löst 0,5 g Säure in 50 ccm Methylalkohol und leitet trocknen Chlorwasserstoff ein. Nach dem Stehen über Nacht gießt man die Flüssigkeit in verdünnte Natriumacetatlösung. Es fällt ein rotes Pulver aus, das mehrmals aus heißem Methylalkohol umkrystallisiert wird. Lanzettförmige, schillernde, weinrote Krystalle vom Schmelzp. 158—159°. Ausbeute 0,25 g.

Leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Eisessig und Benzol; kaum löslich in kaltem und heißem Ligroin. Fluorescenzfarbe in Benzol stark goldorange.

5,147 g Subst.: 0,380 ccm N (14°, 761 mm).

$C_{18}H_{18}O_4N_2$ Ber. N 8,59 Gef. N 8,79.

20. *Äthylester der Säure* 18 (E.). Darstellung analog wie Methylester. Aus Äthylalkohol öfters umkrystallisiert: Glänzende, rote Nadeln vom Schmelzp. 139—140°. Ausbeute 0,25 g. Fluorescenzfarbe in Benzol stark goldorange.

4,740 mg Subst.: 0,332 ccm N (16°, 761 mm).

$C_{19}H_{20}O_4N_2$ Ber. N 8,23 Gef. N 8,28.

b) Veresterung olefinischer Nitrile.

1. *Zimtsäurenitril* (E.). Dargestellt aus Zimtaldoxim durch Wasserabspaltung.[1]) Farblose Flüssigkeit vom Siedep. 254—255°.

0,2210 g Subst.: 20,6 ccm N (17,5°, 746 mm).

Ber. N 10,86 Gef. N 10,75.

0,5 g Nitril, behandelt mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol. Farblose Krystalle vom Schmelzp. 30—32°. Das umkrystallisierte Produkt schmolz bei 35—36°; Schmelzpunkt des reinen Zimtsäuremethylesters 36°.

---

[1]) A. 389, 117 (1912).

Digitized by Google

0,1694 g Subst.: 0,6 ccm N (20°, 756 mm).

Gef. N 0,41.

Das rohe Esterifizierungsprodukt enthielt also 96,2 Proc. Ester. Ganz entsprechend verlief die Veresterung mit gewöhnlichem Methylalkohol.

Bei der Veresterung mit absolutem *Äthyl*alkohol entstand ein farbloses Öl, welches einen Stickstoffgehalt von 1,6 Proc. aufwies, also aus rund 85 Proc. Ester bestand.

0,1770 g Reaktionsprodukt: 2,5 ccm N (21°, 756 mm).

Aus diesem Öl schieden sich allmählich einige wenige farblose Krystalle ab, die auf Ton abgepreßt bei 142—145° schmelzen, also aus Zimtsäureamid (Schmelzp. 141,5°) bestanden. Der Stickstoffgehalt des Öls ist also zum Teil auf Zimtsäureamid zurückzuführen.

Bei der Veresterung mit gewöhnlichem Äthylalkohol bildete sich ein öliges Reaktionsprodukt, welches zu 87 Proc. aus Ester bestand.

2. *α-Methylzimtsäurenitril* (E.). Das α-Methylzimtsäurenitril ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Zu seiner Darstellung geht man von der α-Methylzimtsäure aus und führt diese über das Chlorid mit Ammoncarbonat in das Amid vom Schmelzp. 128° über. Dann erhitzt man 2 g Amid am Rückfluß unter Feuchtigkeitsabschluß 5 Stunden lang auf dem Wasserbad mit 5 g Thionylchlorid, gießt die Reaktionsmasse auf Ammoncarbonat, nimmt mit Wasser auf und zieht das Nitril mit Äther aus. Wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeit, die unter 14 mm Druck bei 120° siedet. Ausbeute 1 g reines Nitril.

0,3386 g Subst.: 29,5 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{10}H_9N$ Ber. N 9,80 Gef. N 10,07.

0,5 g Nitril wurden mit Chlorwasserstoff und absolutem Methylalkohol verestert. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und die ätherische Lösung ausgeäthert.

0,2600 g des flüssigen Reaktionsproduktes: 6,7 ccm N (20°, 748 mm).

Gef. N 2,95.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 69,8 Proc. Ester. Mit gewöhnlichem *Methyl*alkohol ebenfalls weitgehende Veresterung.

Auch mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol öliges Reaktionsprodukt.

0,1246 g Reaktionsprodukt: 6,8 ccm N (19°, 738 mm).

Gef. N 6,18.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 36,8 Proc. Ester.

3. *α-Chlorzimtsäurenitril; cis- und trans-Form* (E. u. A.). Zur

Digitized by Google

Darstellung der isomeren Nitrile gingen wir von käuflicher Zimtsäure aus, die durch Einwirkung von Chlor in Dichlorhydrozimtsäure übergeführt wurde. Diese Säure gab durch Abspaltung eines Moleküls Chlorwasserstoff cis- und trans-α-Chlorzimtsäure, die über die isomeren Amide in die isomeren Nitrile verwandelt wurden.

Schmelzpunkt der *cis*-α-Chlorzimtsäure 109—111,5°, der *trans*-α-Chlorzimtsäure 138—139°.

Darstellung der isomeren Amide nach Sudborough und James.[1]) Das *cis*-Amid bildet, aus Benzol krystallisiert, farblose Nadeln vom Schmelzp. 132—134°, das *trans*-Amid, aus verdünntem Alkohol krystallisiert, farblose Platten vom Schmelzp. 121,5—123°.

Darstellung des cis-Nitrils. Man erhitzt einen Gewichtsteil cis-Amid 4 Stunden lang unter Feuchtigkeitsabschluß in wasserfreiem, siedenden Toluol (mit Benzol wird die Temperatur nicht hoch genug) mit zwei Gewichtsteilen Phosphorpentoxyd, filtriert die heiße Lösung, dampft das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Vakuum. Die Hauptfraktion geht unter 16 mm Druck bei 128° als hellgelbes Öl über, welches nach längerem Stehen in Eis zu langen Nadeln vom Schmelzp. 19—21° erstarrt. Eine Mischprobe von cis- und trans-Nitril schmilzt bei — 10 bis + 5°, zeigt also starke Depression; Ausbeute 53 Proc. d. Th.

0,1546 g Subst.: 11,2 ccm N (20°, 768 mm).

C_9H_6NCl Ber. N 8,57 Gef. N 8,53.

Darstellung des trans-Nitrils. Erhitzt man das trans-Amid in siedendem Benzol mit Phosphorpentoxyd, so wird es unverändert zurückgewonnen. Darstellung des trans-Nitrils mit Phosphorpentoxyd in Toluollösung. Farbloses Öl, das unter 17 mm Druck bei 138—139° siedet und nach eintägigem Stehen zu langen Nadeln vom Schmelzp. 30—34° erstarrt. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert: lange, farblose Nadeln vom Schmelzp. 33—34°; Ausbeute 35 Proc. d. Th.

0,1504 g Subst.: 10,9 ccm N (20°, 767 mm).

C_9H_6NCl Ber. N 8,57 Gef. N 8,52.

Darstellung des trans-Nitrils aus dem trans-Amid mit Thionylchlorid. Man erwärmt 10 g Amid mit 15 g Thionylchlorid auf 80°, bis die Gasentwicklung beendet ist. Dann fraktioniert man das Reaktionsprodukt, nimmt die Fraktion von 137—138° (16 mm), die noch etwas Thionylchlorid enthält, mit Äther auf und schüttelt die ätherische Schicht mit

[1]) Soc. 89, 113 (1906).

Digitized by Google

wäßriger Soda durch. Nach erneuter Destillation erhält man ein gelbliches Öl vom Siedep. 137—138° (16 mm), das allmählich zu langen, farblosen Nadeln erstarrt, die, aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert, bei 34° schmelzen. Ausbeute an reinem Nitril 3 g.

0,1891 g Subst.: 13,8 ccm N (11°, 761 mm).

Gef. N 8,78.

Veresterungsversuche. 0,2 g *cis*-Nitril 2 Stunden lang verestert mit Chlorwasserstoff und 8 ccm absolutem Methylalkohol. Farbloses, öliges Reaktionsprodukt, aus welchem sich nach längerem Stehen einige wenige farblose Krystalle abscheiden. Ausbeute 0,18 g.

0,1433 g Reaktionsprodukt: 1,2 ccm N (21°, 770 mm).

Gef. N 0,99.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 85,5 Proc. Ester.

Als 4 Stunden lang verestert wurde, betrug der Gehalt des Reaktionsproduktes an Ester 96,7 Proc. Ausbeute 0,2 g. Der rohe Ester erstarrte beim Abkühlen mit Eis und schmolz dann bei 20—26,5°.

0,2 g *trans*-Nitril 2 Stunden lang verestert mit Chlorwasserstoff und 8 ccm absolutem Methylalkohol. Farbloses Öl, Ausbeute 0,217 g.

6,790 mg Reaktionsprodukt: 0,01 ccm N (23°, 770 mm).

Gef. N 0,17.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 98 Proc. Ester. Als 4 Stunden lang verestert wurde, entstand ein öliges Reaktionsprodukt (Ausbeute 0,21 g), das beim Abkühlen mit Eis erstarrte und dann bei 22—27,5° schmolz. Es enthielt 98,5 Proc. Ester.

Die Mischprobe der beiden Ester aus cis- und trans-Nitril zeigte keine merkbare Depression. Die beiden Ester waren also identisch; der definitive Beweis hierfür liegt in folgendem.

Untersuchung der Ester. Der Ester aus trans-Nitril wurde mit der berechneten Menge 5-proc. wäßrig-alkoholischer Kalilauge verseift. Aus Benzol umkrystallisiert bildete die entstandene Säure farblose Krystalle vom Schmelzp. 137,5 bis 139°, die im Gemisch mit Krystallen der reinen *trans*-Säure (Schmelzp. 138—139°) keine Depression geben. Es lag also *trans*-Säure vor. Der Ester aus *cis-Nitril* wurde ebenfalls mit 5-proc., wäßrig-alkoholischer Kalilauge verseift (bei gewöhnlicher Temperatur in 4 Tagen). Die aus Ligroin umkrystallisierte Säure schmolz bei 133—137°. Der Mischschmelzpunkt mit reiner cis-Säure (109—111°) lag bei 90 bis 107°, der mit reiner trans-Säure (138—139°) bei 133—138°. Die Säure vom Ester aus *cis*-Nitril ist also die *trans*-Säure.

Um zu entscheiden, ob die Umlagerung der cis- in die

Digitized by Google

trans-Reihe beim Verestern des Nitrils oder aber beim Verseifen des Esters eingetreten ist, wurde der *cis*-Ester aus *cis*-Säure, Dimethylsulfat und Alkali dargestellt und dann mit wäßrig-alkoholischem Kali auf dem Wasserbad verseift. Es wurden farblose Krystalle vom Schmelzp. 100—109° erhalten, die mit reiner *cis*-Säure vom Schmelzpunkt 109 bis 111° keine Depression gaben, dagegen starke Depression mit reiner *trans*-Säure vom Schmelzp. 138—139°. Daraus folgt, daß bei der alkalischen Verseifung des *cis*-Esters *keine* Umlagerung eintritt. Daher muß die Umlagerung der *cis*- in die *trans*-Reihe bei der sauren Veresterung des *cis*-Nitrils erfolgt sein, so daß die Ester aus *cis*- und *trans*-Nitril, wie schon die Mischprobe zeigte, identisch sind.

4. *α-Phenylzimtsäurenitril; cis- und trans-Form* (E. u. A.). Die isomeren α-Phenylzimtsäuren wurden nach Bakunin[1]), die isomeren Amide nach Stoermer und Voht[2]) dargestellt. Das *cis*-Amid schmilzt bei 166—167,5°, das *trans*-Amid bei 126—127°.

Darstellung des cis-Nitrils. Man erhitzt unter Rückfluß und Feuchtigkeitsabschluß eine Lösung von einem Gewichtsteil cis-Amid in wasserfreiem Benzol mit zwei Gewichtsteilen Phosphorpentoxyd zum Sieden. Nach einer Stunde filtriert man die heiße Lösung ab, dampft ein und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Silberglänzende Blättchen vom Schmelzp. 85—86°; Ausbeute 47 Proc. d. Th. Die Mischprobe mit käuflichem α-Phenylzimtsäurenitril (Kahlbaum-Präparat) vom Schmelzp. 85—86° zeigte keine Depression.

Darstellung des trans-Nitrils. Sie entspricht ganz der des cis-Nitrils. Mehrmals aus Petroläther umkrystallisiert: Farblose, derbe Krystalle vom Schmelzp. 49—51°. Ausbeute 72 Proc. d. Th. Die Mischprobe mit *cis*-Nitril zeigt starke Depression.

9,325 mg Subst.: 0,552 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{15}H_{11}N$ Ber. N 6,83 Gef. N 6,85.

Veresterungsversuche mit cis-Nitril. 0,3 g Nitril wurden mit Chlorwasserstoff und 12 ccm absolutem Methylalkohol behandelt. Farblose Blättchen vom Schmelzp. 83—85°; Ausbeute 0,29 g.

6,387 mg Subst.: 0,369 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{15}H_{11}N$ Ber. N 6,83 Gef. N 6,68.

[1]) G. 27, II, 48 (1897). [2]) A. 409, 37 (1915).

Digitized by Google

Das Nitril ist also im wesentlichen unverändert geblieben. Nach vierstündiger Versuchsdauer wurden 0,3 g Substanz vom Schmelzpunkt 85—86° erhalten, die wieder aus unverändertem Nitril bestanden.

8,802 mg Subst.: 0,517 ccm N (21°, 756 mm).
Gef. N 6,78.

Mit gewöhnlichem Methylalkohol, wie auch mit gewöhnlichem und absolutem Äthylalkohol verliefen die Versuche ebenfalls negativ.

Veresterungsversuche mit trans-Nitril. 0,1 g Nitril wurden 2 Stunden lang mit Chlorwasserstoff und 4 ccm absolutem Methylalkohol auf dem Wasserbad verestert. Farbloses, von einigen wenigen Krystallen durchsetztes Öl. Ausbeute 0,106 g.

6,345 mg Subst.: 0,228 ccm N (21°, 755 mm).
Gef. N 4,15.

Im Reaktionsprodukt waren also rund 39 Proc. Ester enthalten.

Nach vierstündiger Veresterung enthielt das Reaktionsprodukt 52 Proc. Ester.

Ein in etwas größerem Maßstab durchgeführter Versuch ergab folgendes Resultat: 1 g trans-Nitril wurde 6 Stunden lang in der Wärme mit Chlorwasserstoff und 40 ccm absolutem Methylalkohol verestert. Das Reaktionsprodukt wurde in Eiswasser gegossen, mit Äther ausgezogen und die ätherische Schicht mit wäßriger Bicarbonatlösung durchgeschüttelt. Beim Ansäuren der Bicarbonatlösung setzte sich in geringer Menge ein farbloser Niederschlag ab (0,012 g), der nach seinem Schmelzpunkt aus verunreinigter trans-Säure bestand. Die Ätherschicht gab beim Verdunsten einen schwach gelb gefärbten, krystallinischen Rückstand; Ausbeute 0,76 g. Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol schieden sich zunächst einige Öltröpfchen ab, die bald fest wurden; nach längerem Stehen erstarrte dann die ganze Flüssigkeit zu farblosen Krystallen vom Schmelzp. 69—72°. Die erstarrten Öltröpfchen schmolzen bei 45—51°, bestanden also aus unverändertem Nitril. Eine Mischprobe der Krystalle vom Schmelzp. 69—72° mit reinem *trans*-Ester vom Schmelzp. 77—79° schmolz bei 69—77°, zeigte also keine Depression. In diesen Krystallen, die das Hauptprodukt der Reaktion bilden, liegt also im wesentlichen der *trans*-Ester vor.

5. *α-Phenyl-m-nitrozimtsäurenitril*; *cis- und trans-Form* (A.). Da das Kondensationsprodukt von m-Nitrobenzaldehyd und Benzylcyanid nach unseren Versuchen nur ein einziges Nitril (Schmelzp. 133—134°) enthält, waren wir gezwungen, die isomeren Nitrile aus den entsprechenden isomeren Säuren darzustellen.

Digitized by Google

Darstellung der cis- und trans-Form der α-Phenyl-m-nitrozimtsäure nach Bakunin.[1]) Die *cis*-Säure bildet farblose Nadeln (aus verdünntem Eisessig) vom Schmelzp. 195°, die *trans*-Säure (aus verdünntem Alkohol) farblose Nadeln vom Schmelzp. 181—182°.

Darstellung des cis-Nitrils. Man erwärmt 5 g *cis*-Säure mit 15,5 g Phosphortrichlorid und 4 g Phosphorpentachlorid auf dem Wasserbad, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach dem Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei. Zweimal aus Ligroin umkrystallisiert bildet das *cis*-Chlorid farblose Nadeln vom Schmelzp. 101°. Ausbeute 94 Proc. d. Th. Eine Mischprobe mit *trans*-Chlorid (Schmelzpunkt 93°) schmilzt bei 76°, zeigt also starke Depression.

0,1065 g Subst.: 0,0487 g AgCl.

$C_{15}H_{10}O_3NCl$ Ber. Cl 12,32 Gef. Cl 11,31.

Zur Überführung in das *Amid* erwärmt man auf einem kochsalzhaltigem Wasserbad das Chlorid so lange mit der sechsfach molekularen Menge Ammoncarbonat, bis die Gasentwicklung beendet ist, und zieht den Rückstand mit heißem Alkohol aus. Mehrfach aus Alkohol umkrystallisiert: Gelbe Nadeln vom Schmelzp. 176°. Ausbeute 80 Proc. d. Th.

0,1322 g Subst.: 11,8 ccm N (17°, 756 mm).

$C_{15}H_{12}O_3N_2$ Ber. N 10,44 Gef. N 10,45.

Erhitzt man nun einen Gewichtsteil *cis*-Amid mit zwei Gewichtsteilen Thionylchlorid etwa 1 Stunde lang auf dem Wasserbad, destilliert das überschüssige Thionylchlorid ab und extrahiert den Rückstand mit Alkohol, so krystallisiert aus dem Filtrat das *cis-Nitril* in gelblichen Nadeln vom Schmelzp. 133°. Ausbeute 70 Proc. d. Th. Nach der Mischprobe ist dieses Nitril identisch mit dem durch Kondensation von m-Nitrobenzaldehyd mit Benzylcyanid erhaltenen Nitril vom Schmelzp. 134° (Mischprobe 133—134°).

0,1306 g Subst.: 12,8 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,24.

Darstellung des trans-Nitrils. Die Darstellung des trans-Chlorids entspricht ganz der des Chlorids der cis-Reihe.

[1]) G. **31**, II, 80 (1901).

Digitized by Google

Ausbeute 94 Proc. d. Th. Aus Ligroin umkrystallisiert: Farblose an der Luft zersetzliche Kryställchen vom Schmelzp. 93°.

0,1322 g Subst.: 0,0572 g AgCl.

$C_{15}H_{10}O_3NCl$ Ber. Cl 12,12 Gef. Cl 10,71.

Der etwas zu geringe Cl-Gehalt wird durch die leichte Hydrolyse des Chlorids an der Luft bedingt.

Mit Ammoncarbonat erhitzt, geht das *trans*-Chlorid in das entsprechende *trans*-Amid über. Aus heißem Alkohol umkrystallisiert: Farblose Nadeln vom Schmelzp. 146°. Ausbeute 78 Proc. d. Th.

0,1428 g Subst.: 12,4 ccm N (14°, 770 mm).

$C_{15}H_{12}O_3N_2$ Ber. N 10,44 Gef. N 10,46.

Unsere Versuche, das *trans*-Nitril aus dem Amid durch Erwärmen mit Thionylchlorid zu erhalten, führten nicht zum Ziel. Es wurden stets farbige Öle erhalten, die nicht zu reinigen waren. Erhitzt man aber eine Lösung von einem Gewichtsteil Amid in Benzol mit zwei Gewichtsteilen Phosphorpentoxyd 1 Stunde lang auf dem Wasserbad, so entsteht glatt das gesuchte Nitril. Aus der filtrierten, heißen Reaktionsflüssigkeit scheiden sich beim Erkalten gelbliche Krystalle vom Schmelzp. 92—93° ab, die aus Benzol mit Ligroin umgefällt werden. Farblose, verästelte Nadeln vom Schmelzpunkt 96°. Ausbeute 68 Proc. d. Th.

8,642 mg Subst.: 0,833 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,20.

Veresterungsversuche mit cis-Nitril. 0,1 g Substanz wurden, wie üblich, mit Chlorwasserstoff und 4 ccm absolutem Methylalkohol behandelt. Gelbes krystallinisches Pulver vom Schmelzp. 130° (Erweichungspunkt 122°); Mischprobe mit cis-Nitril (Schmelzp. 134°) keine Depression. Das Nitril war also im wesentlichen unverändert geblieben. Ausbeute 0,09 g. Als die Versuchsdauer auf dem Wasserbad drei Stunden dauerte, änderte sich das Bild nicht. Es entstand wiederum ein gelbes, krystallinisches Pulver vom Schmelzp. 130° (Erweichungspunkt 122°), das im Gemisch mit *cis*-Nitril keine Depression gab.

Veresterungsversuche mit trans-Nitril. 0,1 g Nitril wurden, wie üblich mit Chlorwasserstoff und absolutem Methylalkohol behandelt (2 Stunden in der Wärme, 2 Stunden in der Kälte). Dickflüssiges, gelbes Öl, Ausbeute 0,07 g.

4,764 mg Subst.: 0,330 ccm N (18°, 748 mm).

Gef. N 8,0.

Es waren also im Reaktionsprodukt 51 Proc. Ester enthalten.

Digitized by Google

0,06 g Nitril wurden 3 Stunden lang in der Wärme und dann noch 1 Stunde lang in der Kälte mit Chlorwasserstoff und 3 ccm absolutem Methylalkohol behandelt. Gelbliches Öl; Ausbeute 0,05 g.

5,247 mg Subst.: 0,284 ccm N (20°, 761 mm).

Gef. N 6,31.

Das Reaktionsprodukt enthielt also 78 Proc. Ester.

6. *α-Phenyl-p-nitrozimtsäurenitril; cis- und trans-Form* (A).

Die isomeren *Säuren* der Reihe wurden nach Bakunin[1]) dargestellt. Die *cis*-Säure ist in wasserfreiem Zustand farblos und schmilzt wasserfrei bei 142—143°; sie gibt ein kanariengelbes *Monohydrat*, das neben Phosphorpentoxyd seinen Wassergehalt wieder verliert. Außerdem addiert die Säure Benzol und bildet so farblose Krystalle, die bei 100—120° unter Gasentwicklung schmelzen.

Hydrat. 0,3063 g Subst. verloren bei 110° 0,0196 g H_2O.

6,822 mg Subst.: 0,292 ccm N (24°, 756 mm).

$C_{15}H_{11}O_4N$, H_2O Ber. H_2O 6,27 N 4,88

Gef. „ 6,40 „ 4,89.

Benzolverbindung. 6,612 mg Subst.: 0,257 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{15}H_{11}O_4N$, $^1/_2C_6H_6$ Ber. N 4,55 Gef. N 4,47.

Die nach den Angaben von Bakunin dargestellte *trans*-Säure schmolz bei 213°.

Darstellung des cis-Nitrils. Man führt zunächst die *cis*-Säure auf die übliche Weise mit Phosphorpentachlorid in *cis*-Chlorid über. Aus Ligroin umkrystallisiert: Farblose Nadeln vom Schmelzp. 88—91,5°; Ausbeute 95 Proc. d. Th. Dann erhitzt man das Chlorid mit der sechsfach molaren Menge Ammoncarbonat am Steigrohr bis auf 200° und krystallisiert das rohe Amid mehrfach aus Alkohol um. Gelbe Nadeln vom Schmelzp. 208,5—210°; Ausbeute 65 Proc. d. Th.

Eine Mischprobe von *cis*-Amid und *trans*-Amid (Schmelzp. 183 bis 184°) schmolz bei 166—180°, zeigte also starke Depression.

0,1356 g Amid: 12,20 ccm N (17°, 766 mm).

$C_{15}H_{12}O_3N_2$ Ber. N 10,44 Gef. N 10,67.

Zur Wasserabspaltung erhitzt man die Lösung des Amids in wasserfreiem Xylol 1 Stunde lang mit der doppelten Gewichtsmenge Phosphorpentoxyd zum Sieden. Dann filtriert man die heiße Flüssigkeit, verdampft das Xylol und krystalli-

[1]) G. 25, I, 146 149 (1895).

Digitized by Google

siert den Rückstand aus Alkohol mit Tierkohle um. Glänzende, hellgelbe Blättchen vom Schmelzp. 121—122°; Ausbeute 70 Proc. d. Th.

Die Mischprobe mit *trans*-Nitril, welches fast den gleichen Schmelzpunkt hat, zeigt starke Depression (Schmelzp. 90—110°).

5,154 mg Nitril: 0,513 ccm N (23°, 746 mm).

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,27.

Darstellung des trans-Nitrils. Man führt zunächst die *trans*-Säure mit Phosphorpentachlorid in das *trans*-Chlorid über. Aus Ligroin: Gelbe Nadeln vom Schmelzp. 95° (Ausbeute 95 Proc.). Dann behandelt man das Chlorid bei 180° mit der sechsfach molaren Menge Ammoncarbonat. Aus Alkohol mit Tierkohle umkrystallisiert bildet das reine Amid farblose Nadeln vom Schmelzp. 183—184°. Ausbeute 77 Proc. d. Th.

0,1204 g Subst.: 11,20 ccm N (26°, 753 mm).

$C_{15}H_{12}O_3N_2$ Ber. N 10,44 Gef. N 10,52.

Wird nun das Amid mit der doppelten Gewichtsmenge Phosphorpentoxyd 1 Stunde lang in siedendem, wasserfreiem Benzol unter Feuchtigkeitsabschluß erhitzt, so entsteht das Nitril der Reihe, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol glänzende, gelbstichige Nadelbüschel vom Schmelzp. 121—122° bildet. Ausbeute 65 Proc. d. Th.

5,500 mg Subst.: 0,552 ccm N (23°, 737 mm).

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,22.

Veresterungsversuche mit cis-Nitril. Eine Lösung von 0,2 g *cis*-Nitril in 8 ccm absolutem Methylalkohol wurde $1^1/_2$ Stunden lang in der Wärme, dann noch $1^1/_2$ Stunden lang in der Kälte mit Chlorwasserstoff behandelt. Das Reaktionsprodukt (Ausbeute 0,19 g) bildete gelbe, glänzende Blättchen vom Schmelzp. 120—121°.

Schmelzpunkt der Mischprobe mit reinem cis-Nitril (Schmelzpunkt 121—122°) 120,5—122°. Das Nitril war also unverändert geblieben; das zeigte auch die N-Bestimmung des Reaktionsproduktes.

6,363 mg Subst.: 0,606 ccm N (16°, 745 mm).

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ Ber. N 11,20 Gef. N 11,03.

Als der Versuch auf $2^1/_2$ Stunden in der Wärme und $1^1/_2$ Stunden in der Kälte ausgedehnt wurde, resultierte wiederum unverändertes Nitril vom Schmelzp. 116—120° und einem Stickstoffgehalt von 11,0 Proc.

Veresterung des trans-Nitrils. 0,3 g trans-Nitril wurden $1^1/_2$ Stunden lang in der Wärme und $^1/_2$ Stunde lang in der Kälte mit Chlorwasserstoff und 12 ccm absolutem Methylalkohol behandelt. Das rohe Ver-

Digitized by Google

esterungsprodukt (Ausbeute 0,28 g) bildete farblose Krystalle vom Schmelzp. 110—156°. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolzen die Krystalle bei 138—142°, entsprechend dem Schmelzp. 141—142° des reinen Methylesters der Reihe.

6,554 mg rohes Veresterungsprodukt: 0,467 ccm N (18°, 745 ccm).

Gef. N 8,19.

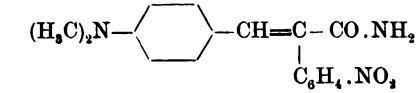
Danach berechnet sich der Estergehalt des Rohproduktes zu rund 48 Proc.

Als die Veresterung auf $2^1/_2$ Stunden in der Wärme und $1^1/_2$ Stunden in der Kälte ausgedehnt wurde, resultierte ein Produkt, welches 56 Proc. Ester enthielt; Schmelzpunkt des Rohproduktes 115—143°.

6,330 mg Reaktionsprodukt: 0,421 ccm N (18°, 748 mm).

Gef. N 7,68.

7. *α-(p-Nitrophenyl)-p-dimethylamino-zimtsäurenitril* (A.). In einer Arbeit von Pfeiffer und Kübler[1]) wurden die cis-trans-isomeren Amide der Formel:



beschrieben; das eine bildet kirschrote Nadelbüschel vom Schmelzpunkt 220—221°, das andere kleine, rotorangefarbene Kryställchen vom Schmelzp. 256—258°. In der gleichen Arbeit wurde gezeigt, daß das höher schmelzende Amid mit Phosphorpentoxyd ein in violett-roten Nädelchen vom Schmelzp. 241—242° krystallisierendes Nitril gibt. Als wir nun das niedriger schmelzende Amid in wasserfreiem Xylol mit Phosphorpentoxyd erwärmten, entstand das gleiche Nitril vom Schmelzpunkt 241—242°, so daß in einem der beiden Fälle eine Umlagerung eingetreten sein muß.

Eine Veresterung des Nitrils unter den von uns stets angewandten Bedingungen ließ sich nicht durchführen.

8. *Dibenzalpropionitril* (E.). Die Darstellung dieses Nitrils erfolgt über die Dibenzalpropionsäure, die ihrerseits durch Kondensation der Phenylisocrotonsäure mit Benzaldehyd erhalten wurde.[2]) Die reine Dibenzalpropionsäure bildet schöne, hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 167°.

Man erhitzt 5 g Dibenzalpropionsäure etwa 4 Stunden lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß und Feuchtigkeitsabschluß mit 15 g Thionylchlorid (bis zum Aufhören der Gasentwicklung), gibt das flüssige Reaktionsprodukt zu fein gepulvertem Ammoncarbonat (stürmische Reaktion), wäscht das rohe Amid mehrmals mit Wasser und krystallisiert es

[1]) A. **465**, 38 (1928). [2]) A. **306**, 154 (1899).

Digitized by Google

wiederholt aus Benzol um. Feine, farblose Nädelchen vom Schmelzp. 178—179°, die in Alkohol, Chloroform und Toluol gut löslich sind, sich aber nicht in Ligroin, Äther und Schwefelkohlenstoff lösen. Ausbeute 2 g.

0,1294 g Subst.: 6,2 ccm N (19°, 778 mm).

$C_{17}H_{15}ON$ Ber. N 5,63 Gef. N 5,73.

Zur Wasserabspaltung gibt man zu einer Lösung von 1 g Säureamid in 100 ccm Benzol 5 g Phosphorpentoxyd und erhitzt 8 Stunden lang unter Rückfluß und Feuchtigkeitsabschluß auf dem Wasserbad. (Bei gewöhnlicher Temperatur findet innerhalb 24 Stunden keine Reaktion statt.) Dann filtriert man heiß ab und verdampft das Benzol. Es hinterbleibt ein öliger Rückstand, der nach mehrstündigem Stehen im Vakuumexsiccator erstarrt. Aus Alkohol umkristallisiert: Lange, farblose Nadeln vom Schmelzp. 115—116°. Gut löslich in Äther, Benzol, Chloroform und Ligroin.

4,693 mg Subst.: 0,245 ccm N (17°, 748 mm).

$C_{17}H_{13}N$ Ber. N 6,06 Gef. N 6,05.

0,5 g Nitril wurden, wie üblich, mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol behandelt: 0,49 g eines krystallinischen Reaktionsproduktes vom Schmelzp. 110—114°. Mischschmelzpunkt mit reinem Nitril keine Depression; eine Veresterung war also nicht erfolgt. Auch mit Chlorwasserstoff und absolutem *Äthyl*alkohol war das Resultat negativ. Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes 110—113°; Mischschmelzpunkt mit reinem Nitril 111—113°. Ausbeute 0,5 g.

0,1080 g Subst.: 5,6 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{17}H_{13}N$ Ber. N 6,06 Gef. N 5,99.

Mit Chlorwasserstoff und gewöhnlichem Methylalkohol bzw. gewöhnlichem Äthylalkohol findet ebenfalls keine Veresterung statt.

9. *α-Phenylsulfon-zimtsäurenitril* (E.). Diese Verbindung ist zuerst von J. Tröger und A. Prochnow[1]) beschrieben worden. Man stellt zunächst, ausgehend von Monochloressigsäure, Monochloracetonitril her, setzt das Nitril mit sulfinsaurem Natrium um und kondensiert das Sulfon $C_6H_5.SO_2.CH_2CN$ mit Benzaldehyd. Aus Alkohol umkrystallisiert: Große, farblose bei 135° schmelzende Nadeln.

Behandelt man das Nitril auf die übliche Art mit Chlorwasserstoff und absolutem *Methyl*alkohol, so wird das Ausgangsmaterial wieder zurückerhalten. 0,5 g Substanz gaben 0,47 g Reaktionsprodukt vom Schmelzp. 133—135°. Gegen Chlorwasserstoff und gewöhnlichem Methyl-

[1]) J. pr. (2) 78, 126 (1908).

Digitized by Google

alkohol, bzw. absolutem oder gewöhnlichem Äthylalkohol ist das Nitril ebenfalls ganz indifferent.

10. *α-Phenylcrotonsäurenitril.*[1]) Es wurde zunächst versucht, das Nitril direkt durch Kondensation von Benzylcyanid mit Paraldehyd und Piperidin als Kondensationsmittel zu erhalten (Reaktionstemperatur 190°). Das Reaktionsprodukt gab bei der Fraktionierung im Vakuum bei 12 mm Druck, dann im Hochvakuum bei 0,01 mm Druck ein farbloses, dickflüssiges Öl vom Siedep. 149—150°, dessen Stickstoffgehalt (7,4 Proc.) zeigte, daß das gesuchte Nitril nicht vorlag.

Wir kamen aber zum Ziel als wir von der α-Phenylcrotonsäure[2]) ausgingen und diese über das Amid in das Nitril überführten.

Man erwärmt die α-Phenylcrotonsäure in wasserfreier, ätherischer Lösung mit der berechneten Menge Phosphorpentachlorid und gießt die Flüssigkeit tropfenweise in mit Eis gekühltes, 25-proc. wäßriges Ammoniak. Dann filtriert man das Amid ab, wäscht es mit Wasser und krystallisiert es aus Ligroin, dem 10 Proc. Benzol zugesetzt sind, um. Glänzende, farblose Blättchen (getrocknet neben A-Kohle) vom Schmelzp. 98—99°.

0,2397 g Subst.: 17,9 ccm N (20°, 760 mm).

$C_{10}H_{11}ON$ Ber. N 8,70 Gef. N 8,70.

Ein Gewichtsteil Amid wird nun mit zwei Gewichtsteilen Phosphorpentoxyd unter Rückfluß und Feuchtigkeitsabschluß in wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 2 Stunden wird die heiße Lösung abfiltriert, das Toluol abgedampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Das Nitril bildet ein farbloses Öl, welches unter 13—14 mm Druck bei 125° siedet.

6,969 mg Subst.: 0,571 ccm N (22°, 760 mm).

$C_{10}H_9N$ Ber. N 9,79 Gef. N 9,48.

0,2 g Nitril wurden 2 Stunden lang mit Chlorwasserstoff und 8 ccm absolutem *Methyl*alkohol in der Hitze verestert. Öliges Reaktionsprodukt.

8,306 mg Subst.: 0,622 ccm N (21°, 749 mm).

Gef. N 8,57.

Gehalt des Reaktionsproduktes an Ester 9,6 Proc.

---

[1]) Untersucht von Herrn Dr. Seydel.

[2]) A. **369**, 332 (1909).

Digitized by Google

0,36 g Nitril wurden 2 Stunden lang mit Chlorwasserstoff und 14 ccm absolutem *Äthyl*alkohol in der Hitze verestert. Farbloses, öliges Reaktionsprodukt; Ausbeute 0,28 g.

4,802 mg Subst.: 0,360 ccm N (22°, 765 mm).

Gef. N 8,73.

Estergehalt des Reaktionsproduktes 7,9 Proc.

11. *α,β-Diphenylpropionitril* (E.). Dargestellt aus Benzylcyanid mit Benzylchlorid durch Kondensation mit Natriumhydroxyd.[1]) Schmelzpunkt des reinen, mehrfach aus Alkohol umkrystallisierten Nitrils 58°.

0,5 g Nitril wurden, wie üblich, mit Chlorwasserstoff und absolutem Methylalkohol verestert. Das ölige Reaktionsprodukt schied in geringer Menge Krystalle vom Schmelzp. 120—125° aus[2]), die im wesentlichen aus dem Säureamid der Reihe bestanden, dessen Schmelzpunkt bei 133—134° liegt.

0,0458 g rohes Amid: 2,3 ccm N (19°, 757 mm).

$C_{15}H_{15}ON$ Ber. N 6,23 Gef. N 5,99.

0,2778 g rohes Reaktionsprodukt (Öl + Kryställchen): 5,8 ccm N (17°, 752 mm).

Gef. N 2,43.

Je nachdem man annimmt, daß der gefundene Stickstoffgehalt von unverändertem Nitril oder aber vom Säureamid herrührt, berechnet sich der Estergehalt des Reaktionsproduktes zu 64 oder 61 Proc.

Mit Chlorwasserstoff und gewöhnlichem Methylalkohol, bzw. gewöhnlichem oder absolutem Äthylalkohol findet ebenfalls weitgehende Veresterung statt.

---

[1]) A. **250**, 129 (1888).

[2]) Mit abs. Äthylalkohol wurden ebenfalls diese Krystalle erhalten; sie bildeten nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol lange Nadeln vom Schmelzp. 133—134°.

Digitized by Google

Studien in der Camphenilanreihe. II.

Apocyclen, Camphenilen und einige ihrer Umwandlungen;

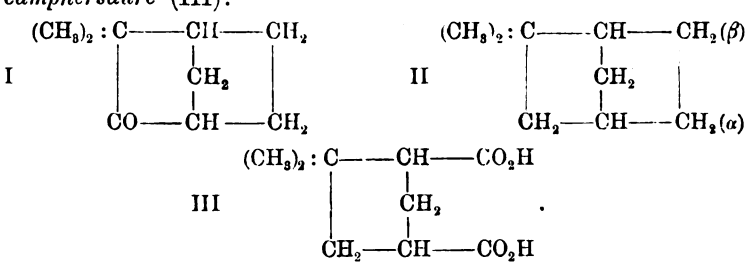
von *S. Nametkin* und *Zinaida Alexandroff.*

[Aus dem Chem. Laboratorium der 2. Universität Moskau.]

(Eingelaufen am 2. November 1928.)

Die vorliegende Untersuchung hatte einerseits die Aufgabe, die Struktur des *Isocamphenilons* aufzuklären, das schon vor langem von einem von uns in Gemeinschaft mit Frl. A. Chuchrikoff[1]) bei der Nitrierung des gesättigten bicyclischen Kohlenwasserstoffs, des Camphenilans erhalten worden war; andererseits untersuchten wir die Hydratation des tricyclischen Kohlenwasserstoffs des *Apocyclens*, der vor einigen Jahren von G. Komppa und R. H. Roschier[2]) aus den Produkten der Wasserabspaltung von Camphenilol erhalten wurde. Wie aus folgendem zu ersehen ist, erwiesen sich die beiden Aufgaben eng miteinander verbunden.

Wie vor vielen Jahren in unserem Laboratorium gezeigt wurde, wirkt Salpetersäure auf zweierlei Art auf das Camphenilan (II) ein, unter Bildung von zwei isomeren sekundären Nitroverbindungen; eine davon entspricht dem ursprünglichen Keton, *Camphenilon* (I), die andere entspricht dem isomeren Keton, *Isocamphenilon.* Durch Oxydation dieses letzten Produktes erhielten wir die *cis-Apofenchocamphersäure* (III):



[1]) B. 47, 425 (1915); A. 438, 185 (1924). [2]) A. 429, 175 (1922).

Digitized by Google

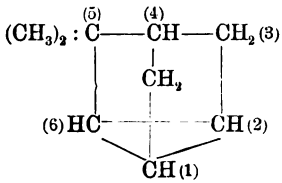
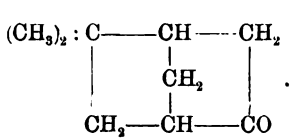
Es ist leicht einzusehen, daß die Apofenchocamphersäure bei der Oxydation zweier isomerer Ketone, des α- oder β-Isocamphenilons entstehen kann. Die genaue Bestimmung der Lage der Carbonylgruppe in unserem Isocamphenilon (α oder β in II) konnte erst gegeben werden, als endlich eines dieser Ketone, das α-Isocamphenilon erhalten und charakterisiert wurde. Ohne auf die Einzelheiten dieser Frage einzugehen[1]), weisen wir auf die zitierte Arbeit von G. Komppa und R. H. Roschier (a. a. O.) hin, die in erster Linie zur Lösung der Frage beigetragen hat. In dieser Arbeit, wie auch in der früheren Arbeit von G. Komppa und Hintikka[2]) gelang es den angeführten Autoren, jene Reihe von Umwandlungen in der Campheniloreihe durchzuführen, die vor vielen Jahren Bertram und Helle den Übergang vom Fenchylalkohol zum Isofenchylalkohol zu verwirklichen erlaubte.[3]) Vom Camphenilol ausgehend (ebenso vom Dichlorcamphenilan) erhielten G. Komppa und seine Mitarbeiter ein Gemisch von ungesättigten Kohlenwasserstoffen, bei deren Hydratation sie einen Alkohol (genauer ein Gemisch von Alkoholen) und weiter das Keton α-Isocamphenilon (Fenchocamphoron von O. Wallach) erhielten. Wie die letzten Angaben von G. Komppa und R. H. Roschier zeigen, scheint dieses Keton in seinen Eigenschaften dem Isocamphenilon von S. Nametkin und Frl. A. Chuchrikoff sehr nahe zu stehen, wodurch seine Struktur bestimmt war (vgl. weiter unten Tab. I). Da jedoch das Keton von G. Komppa und R. H. Roschier nur in einer Menge von 0,8 g erhalten wurde, so war es von Interesse, diesen Teil ihrer Arbeit zu wiederholen und das Keton in größeren Mengen zu erhalten.

Um α-Isocamphenilon zu erhalten, wählten wir jedoch einen etwas anderen und praktischeren Weg als G. Komppa und R. H. Roschier. An Stelle der Dehydratation des Camphenilols und der nachfolgenden Arbeit mit einem Gemisch von Kohlenwasserstoffen, zogen wir vor, von dem individuellen Kohlenwasserstoff, dem *Apocyclen* (IV) aus-

[1]) A. 438, 185 (1924).
[2]) A. 387, 293 (1912).
[3]) J. pr. 61, 293 (1900).

Digitized by Google

zugehen. Zu seiner Darstellung wandten wir eine Methode von H. Meerwein und K. van Emster[1]) an, nämlich die der Oxydation vom Hydrazon des entsprechenden Ketons, des Camphenilons, mit Quecksilberoxyd. Im Prinzip besteht natürlich kein Unterschied zwischen unserer Methode und der von G. Komppa und R. H. Roschier; 1. das Apocyclen stellt einen der Bestandteile des Kohlenwasserstoffgemisches dar, das bei der Wasserabspaltung von Camphenilol erhalten wird; 2. theoretisch kann man annehmen, daß bei der Hydratation des Apocyclens neben anderen Produkten auch der Alkohol, der dem α-Isocamphenilon (V) entspricht, gebildet wird. Hier beginnen wir mit der zweiten Aufgabe dieser Untersuchung, die Richtung der Hydratationsreaktion von Apocyclen zu bestimmen.

IV  V 

Die Hydratation des Apocyclens muß natürlich an Stelle des dreigliedrigen Ringes geschehen; sie kann jedoch theoretisch in drei verschiedenen Richtungen verlaufen: zwischen 1,6, 1,2 und 2,6.

Im ersten Fall (Richtung 1, 6) müssen die Alkohole, die dem Camphenilon (I) und α-Isocamphenilon (V) entsprechen, entstehen; im zweiten Fall (Richtung 1, 2) der Alkohol, der sich vom Apocampher ableitet; im dritten Fall (Richtung 2, 6) müssen die Alkohole dem Camphenilon und α-Isocamphenilon angehören wie bei 1.

Daher kann man theoretisch bei der Hydratation von Apocyclen die Bildung dreier struktur isomerer Alkohole erhalten: Camphenilol, α-Isocamphenilol und Apo-isoborneol. Es war von Interesse, festzustellen, ob die Reaktion in *einer* Richtung oder in allen diesen Richtungen vor sich geht.

Nach G. Komppa und R. H. Roschier entsteht bei der Hydratation des Kohlenwasserstoffgemisches, das bei

[1]) B. **53**, 1815 (1920).

Digitized by Google

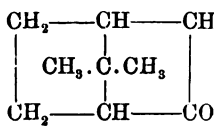
der Dehydratation von Camphenilol erhalten wurde, das flüssige α-Isocamphenilol. Nach seinen weiteren Verwandlungsprodukten zu urteilen, scheint es kein einheitlicher Körper zu sein. Die Vorzüge unserer Methode, als Ausgangsprodukt das einheitliche Apocyclen zu wählen, zeigten sich bereits darin, daß der erhaltene Alkohol krystallinisch war. Jedoch weist die Tatsache, daß er in weitem Temperaturintervall zwischen 51 und 60° schmilzt, darauf hin, daß wir auch hier kein einheitliches Produkt, sondern ein kompliziertes Gemisch einiger isomerer Alkohole haben. Da die Trennung dieses Gemisches sich als unmöglich erwies, wurden die Alkohole mittels Chromsäuregemisch zu den entsprechenden Ketonen oxydiert. Diese wiederum wurden zum Teil in die Semicarbazone verwandelt, zum Teil weiter zu den entsprechenden zweibasischen Säuren oxydiert. Wir erhielten dabei die folgenden Resultate.

1. Als Hauptprodukt ergab sich — in völliger Übereinstimmung mit den Angaben von G. Komppa und R. H. Roschier — das Keton vom Schmelzp. 65—66°; sein Semicarbazon krystallisiert in Körnchen und schmilzt bei 193—194° ohne Zersetzung. Bei der Oxydation dieses Ketons erhielten wir die cis-Apofencho-camphersäure (III). Augenscheinlich stellt dieses Keton *α-Isocamphenilon* (V) dar.

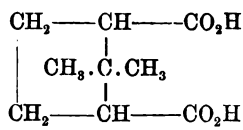
2. Bei der Krystallisation der Semicarbazone wurde ein anderes Semicarbazon von viel höherem Schmelzpunkt (215—216°), aber in verhältnismäßig geringerer Menge gefunden. Das aus diesem Semicarbazon erhaltene Keton zeichnet sich durch Beständigkeit gegenüber alkalischem Kaliumpermanganat aus und schmilzt bei 41—42°. Anscheinend haben wir hier *Camphenilon* (I) vor uns.

3. Endlich wurde bei einem Hydratationsversuch des Apocyclens ein Alkohol und weiter das ihm entsprechende Keton erhalten, von verhältnismäßig hohem Schmelzpunkt; bei seiner Oxydation mittels alkalischem Kaliumpermanganat bekamen wir eine zweibasische Säure, die sich identisch mit der Apocamphersäure (VII) erwies; diese konnte sich jedoch nur aus dem *Apocampher* (VI) gebildet haben.

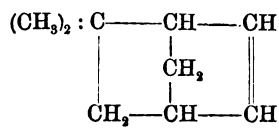
Digitized by Google



VI



VII



VIII

Auf diese Weise kommen wir zur Schlußfolgerung, daß die Hydratation von Apocyclen in allen drei theoretisch möglichen Richtungen vor sich geht; hauptsächlich aber geht die Reaktion in der Richtung der α-Isocamphenilol-Bildung. Wie aus folgendem ersichtlich sein wird, kann α-Isocamphenilol und sein Keton, Isocamphenilon, verhältnismäßig leicht aus Apocyclen erhalten werden. Der angegebene Weg eröffnet also neue Möglichkeiten zur Untersuchung der Eigenschaften und Verwandlungen der α-Abkömmlinge von Camphenilan. Den Anfang in dieser Richtung machten wir durch die Überführung von α-Isocamphenilon zum entsprechenden Alkohol, dem stereoisomeren des ursprünglichen α-Isocamphenilols (VIII) und weiter zum Produkt seiner Dehydratation mittels der Xantogenatmethode. Als solches erwies sich der neue bicyclische ungesättigte Kohlenwasserstoff, den wir *Camphenilen* (VIII) nennen.

In völliger Übereinstimmung mit dieser Formel (IX) erwies sich das Verhalten dieses Kohlenwasserstoffs gegenüber Kaliumpermanganat: als Oxydationsprodukt entstand nur die *cis-Apofencho-camphersäure.*

Zum Schluß führen wir in folgender Tabelle die Eigenschaften des α-Isocamphenilons von G. Komppa und R. H. Roschier (1), des hier beschriebenen α-Isocamphenilons (2), und endlich des Ketons von S. Nametkin und Frl. A. Chuchrikoff aus sekundärem Nitrocamphenilan (3) an.

Nr.	Autoren	Schmelzp. d. Ketone	Schmelzpunkt der Semicarbazone
1	Komppa u. Roschier	60—63°	200—201°; 196—197°
2	Nametkin u. Alexandroff	65—66°	193—194°
3	Nametkin u. Chuchrikoff	63—65°	192—193°

Digitized by Google

Wenn wir zu den Angaben dieser Tabelle hinzufügen, daß diese drei Ketone bei der Oxydation ein und dieselbe Apofencho-camphersäure geben, so ist an ihrer Identität wohl kein Zweifel möglich. Der etwas niedrige Schmelzpunkt des Ketons von G. Komppa und R. H. Roschier ist ohne Zweifel durch kleine Beimengungen von Camphenilon verursacht. Diese Vermutung, die bereits von einem von uns in der früheren Arbeit ausgesprochen wurde[1]), findet ihre Bestätigung nicht nur im hohen Schmelzpunkt des Semicarbazons von G. Komppa und R. H. Roschier, sondern auch in der unzweifelhaften Bildung von Camphenilol bei der Hydratation von Apocyclen, was von uns jetzt auch experimentell gezeigt wurde.

Beschreibung der Versuche.

Als Ausgangsprodukt für die Arbeit diente uns Camphenilon, das aus dem racemischen Camphen nach G. Komppa und Hintikka[2]) dargestellt wurde. Schmelzp. 38—39°. Durch Erhitzen dieses Ketons mit Hydrazin-hydrat wurde Camphenilon-hydrazon erhalten, das schon früher von uns dargestellt und beschrieben wurde.[3])

Apocyclen C_9H_{14} (IV).

Eine alkoholische Lösung von Camphenilon-hydrazon wurde zu frisch gefälltem und gut gewaschenem gelben Quecksilberoxyd unter Abkühlung zugegeben. Es begann sogleich die Reaktion unter lebhafter Stickstoffentwicklung. Als die Reaktion etwas langsamer wurde, wurde das Gemisch einige Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Der Kohlenwasserstoff wurde dann mit Alkoholdampf abdestilliert, aus Alkohollösung durch Wasser gefällt, mit Chlorcalcium getrocknet und über Natrium destilliert. Auf diese Weise erhielten wir in guter Ausbeute 63 g Apocyclen, das konstant bei 136—136,5° (748 mm) siedete und in der Vorlage zu einer krystallinischen Masse vom Schmelzp. 39° bis 40° erstarrte.

---

[1]) A. 438, 191 (1924).
[2]) A. 387, 293 (1912).
[3]) ЖК 47, 427 (1915); A. 438, 193 (1924).

Digitized by Google

0,0888 g Subst.: 0,2884 g CO_2, 0,0920 g H_2O.

C_9H_{14}	Ber.	C 88,45	H 11,56
	Gef.	„ 88,58	„ 11,59.

Nach G. Komppa und R. H. Roschier siedet Apocyclen bei 138—139° (764 mm); Schmelzp. 39,5—40°.

Hydratation des Apocyclens.

Ein Gemisch von Apocyclen mit Eisessig und 50-proc. Schwefelsäure wurde nach Bertram und Walraum im Wasserbade bei 60° 6 Stunden lang erhitzt. Nach geeigneter Verarbeitung wurde das Reaktionsprodukt im Vakuum destilliert. Siedep. 104—105° (21 mm) und 90—91° (10 mm).

Der Essigsäureester wurde dann auf dem Wasserbade mit einer alkoholischen Lösung von Kaliumhydroxyd 1:2 erwärmt. Nach dem Verdünnen mit Wasser schied sich ein krystallinischer Alkohol ab, der bei 100,5—101° (19 mm) siedete; er schmolz jedoch in weiten Grenzen zwischen 51—60°.

0,1442 g Subst.: 0,4071 g CO_2, 0,1487 g H_2O.

$C_9H_{15}OH$	Ber.	C 77,07	H 11,51
	Gef.	„ 76,99	„ 11,54.

Ketone und ihre Semicarbazone.

1. Ein Teil des nicht einheitlichen Alkoholgemisches wurde mit Chromsäure in Essigsäurelösung oxydiert. Das so erhaltene, zwischen Filtrierpapier abgepreßte Keton war auch nicht einheitlich, Schmelzp. 48—58°. Es wurde in das entsprechende Semicarbazon verwandelt, welches nach der Krystallisation aus Alkohol in Form von kleinen Prismen erhalten wurde. Schmelzp. 190—191°. Das aus diesem Semicarbazon gewonnene Keton schmolz bei 80—82°; bei seiner Oxydation mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung wurde eine Säure erhalten, welche nach der Krystallisation aus Wasser bei 204—205°, d. h. wie die reine Apocamphersäure schmolz. Das Gemenge dieser Säure mit der reinen Apocamphersäure schmolz bei derselben Temperatur, so daß diese Säuren vollständig identisch sind. Da aber die Apocamphersäure in unserem Versuche nur aus dem Apo-

Digitized by Google

campher sich bilden konnte, ist es klar, daß die entsprechende Richtung der Hydratation des Apocyclens bewiesen ist. Die wiederholten Versuche, diese Reaktionsrichtung vollständiger zu untersuchen, blieben aber ohne Erfolg.

2. Der Hauptteil des Gemisches von Alkoholen wurde mittels Salpetersäure oxydiert. 51 g davon wurden in kleinen Mengen zu einem Gemisch von 156 g Salpetersäure, D 1,4 und 30 g von D 1,5 zugegeben, die Temperatur ließ man, mit Eiswasser kühlend, nicht über 20° steigen. Nach Eintragen des ganzen Alkohols wurde das Reaktionsgemisch noch eine Zeitlang bei Zimmertemperatur geschüttelt und darauf in kaltes Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wurde dann in Gegenwart von alkalischer Kaliumpermanganatlösung mit Wasserdampf überdestilliert und mittels Chlorcalcium getrocknet. Es wurden ungefähr 50 g eines Ketons vom Schmelzp. 65—69° gewonnen, das in das entsprechende Semicarbazon verwandelt wurde. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Weingeist erhielten wir:

a) 36 g des Semicarbazons vom Schmelzp. 193—194°.
b) 2,5 g „ „ „ „ 176° (nicht scharf).
c) 1,3 g „ „ „ „ 215—216°.

Camphenilon (I) *aus Apocyclen und α-Isocamphenilon.*

Das Semicarbazon vom Schmelzp. 215—216° ist in Alkohol schwer löslich. Es scheidet sich aus diesem Lösungsmittel im Blättchen ab. Beim Behandeln mit verdünnter Schwefelsäure wurden daraus 0,6 g des Ketons vom Schmelzp. 29—34° erhalten. Das Keton wurde zwei Tage lang mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung bei 60—70° geschüttelt und dann mit Wasserdampf abdestilliert. Jetzt schmolz das über Schwefelsäure getrocknete Keton bei 41—42°. Dasselbe Keton wurde auch aus dem Semicarbazon vom Schmelzp. 176° gewonnen, nachdem das rohe aus dem Semicarbazon erhaltene Keton eine Zeitlang mit Permanganat geschüttelt worden war. Es ist ersichtlich, daß diese Ketone nichts anderes als Camphenilon (Schmelzpunkt 39—40°) sind, welches, wie bekannt, eine große

Digitized by Google

Stabilität gegenüber Oxydationsmitteln zeigt. Für sein Semicarbazon wird der Schmelzp. 224—225° (Blättchen) angegeben.

Um die Oxydationsprodukte des rohen Ketons zu untersuchen, wurden die wäßrigen Kaliumpermanganatlösungen nach geeigneter Verarbeitung eingeengt und mit Schwefelsäure angesäuert. Es scheidet sich sogleich die *cis-Apofencho-camphersäure* aus, die nach Umkrystallisieren aus Wasser bei 144—144,5° schmolz. Offenbar ist diese Säure ein Oxydationsprodukt von einem anderen Keton, nämlich von *α-Isocamphenilon* $C_9H_{14}O$ (V). In reinem Zustande wurde dieses Keton in der Menge von 20 g beim Behandeln des Semicarbazons vom Schmelzp. 193—194° mit verdünnter Schwefelsäure erhalten. Das Keton schmolz bei 65—66° (scharf). Es ist sehr flüchtig, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln und auch merklich löslich in Wasser. Das Keton läßt sich leicht durch Permanganat in Gegenwart von Alkali zu cis-Apofencho-camphersäure oxydieren. Sein Semicarbazon ist ziemlich löslich in Alkohol; aus wäßrigem Methylalkohol scheidet sich das Semicarbazon in Körnchen vom Schmelzp. 193—194° ab.

0,0982 g Subst.: 0,2818 g CO_2, 0,0903 g H_2O. — 0,1015 g Subst.: 0,2909 g CO_2, 0,0934 g H_2O.

$C_9H_{14}O$	Ber.	C 78,19	H 10,21
	Gef.	„ 78,26, 78,16	„ 10,29, 10,30.

α-Isocamphenilol $C_9H_{15}OH$ *und Camphenilen* C_9H_{14} (VIII).

Durch Behandlung des α-Isocamphenilons in Alkohollösung mit Natrium wurde das Keton in den zugehörigen Alkohol, α-Isocamphenilol, verwandelt. Der Alkohol wurde durch Wasser aus der Lösung abgeschieden und mit geschmolzener Pottasche getrocknet. Siedep. 196—198° (korr.). Er stellte eine krystallinische Masse dar, die aber flüssige Beimengungen enthielt. Daraus kann man entnehmen, daß bei Einwirkung von Natrium auf die alkoholische Lösung von α-Isocamphenilon die beiden stereoisomeren α-Isocamphenilole entstehen.

13,5 g des rohen α-Isocamphenilols wurden in Toluol

Digitized by Google

gelöst und durch Behandlung mit metallischem Kalium in das Kaliumalkoholat verwandelt. Dann wurde durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff das zugehörige Kaliumxanthogenat und dann durch Einwirkung von Methyljodid dessen Methylester gewonnen. Der α-Isocamphenyl-xanthogensäure-methylester erwies sich als gelbe schwere Flüssigkeit, die beim Destillieren auch im Vakuum sich zersetzte. Beim Erwärmen auf dem Ölbade begann die Zersetzung des Esters bei 140°; bei 150—160° verläuft die Reaktion ziemlich energisch. Das Reaktionsprodukt wurde mit alkoholischem Alkali und dann mit Wasser behandelt, mit Chlorcalcium getrocknet und über Natrium einigemal destilliert. Wir erhielten 3 g *Camphenilen* vom Siedep. 131° bis 132° (760 mm). Nach Umkrystallisieren aus Äthylalkohol schmolz der Kohlenwasserstoff bei 27—28°. Sein Geruch ist dem des Apocyclens sehr ähnlich.

0,1223 g Subst.: 0,3970 g CO_2, 0,1262 g H_2O.

C_9H_{14}	Ber.	C 88,45	H 11,55
	Gef.	„ 88,53	„ 11,55.

Durch Oxydation des Camphenilens mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung wurde die cis-Apofencho-camphersäure in fast theoretischer Menge erhalten. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz die Säure bei 144—144,5°.

Titration: 0,1185 g Subst.: 8,10 ccm, 0,1575 n-NaOH, ber. 8,08 ccm.

Die weiteren Untersuchungen über die Abkömmlinge des α-Isocamphenilons werden in unserem Laboratorium fortgesetzt.

(Geschlossen am 11. Dezember 1928.)

Digitized by Google

Reaktionen zwischen Zuckerarten und Aminosäuren;

von *Hans v. Euler* und *Edvard Brunius*.

Mit 2 Figuren im Text.

[Aus dem biochemischen Institut der Universität Stockholm.]

(Eingelaufen am 2. November 1928.)

Die Kenntnis der zwischen Zuckerarten und Aminosäuren eintretenden Vorgänge, ferner des Grades, in welchem sich die Hexosen bzw. Hexosenderivate mit den Aminosäuren verbinden, und endlich der Eigenschaften der entstehenden Stoffe ist von erheblichem biochemischen Interesse, denn sowohl in pflanzlichen wie in tierischen Organen und Flüssigkeiten treten Zuckerarten mit freien und besonders mit gebundenen Aminosäuren, Peptiden, Peptonen und Eiweißkörpern häufig zusammen. Es bilden sich dabei Molekülarten mit neuen Eigenschaften. Chemisch schließen sich diese Stoffe an die sog. Schiffschen Basen an, indessen liegt eine Besonderheit der Zuckerreaktion und Aminosäurebindung darin, daß bei derselben nicht eine freie, sondern eine laktonisierte Carbonylgruppe in Reaktion tritt. Während wir auf die Isolierung und Beschreibung dieser Stoffe in anderem Zusammenhang zurückkommen wollen, beschäftigen wir uns hier mit dem Reaktionsverlauf und mit den zahlenmäßigen Feststellungen des Gleichgewichts.

Die unseren Arbeiten vorausgehenden Mitteilungen anderer Forscher seien zunächst kurz erwähnt:

Die ersten Angaben über die Bildung einer Verbindung zwischen *Glucose* und Aminosäuren findet man bei Kostytschew und Brilliant[1]), welche die gebildeten Glucose-Aminosäureverbindungen mit Kupferhydroxyd ausfällen. Neuberg und Kobel[2]) haben festgestellt, daß *Fructose* in ihrer Mischung mit Aminosäure eine Drehungs-

[1]) H. **91**, 372 (1914); **127**, 224 (1923). Die von Kostytschew zitierten Arbeiten von Maillard haben zu hochkondensierten humusartigen Produkten geführt und mögen hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. C. r. **153**, 1078 (1911); **156**, 1159 (1913).

[2]) Biochem. Zs. **162**, 496 (1925); **174**, 464 (1926).

Digitized by Google

änderung erfährt und daß sich dieselbe nicht, wie bei Glucose, langsam einem Endzustand nähert, sondern *augenblicklich* eintritt. Diesen wesentlichen Unterschied im Verhalten der beiden Hexosen gegen Aminosäuren konnten wir und später Waldschmidt-Leitz und Rauchalles[1]) durchaus bestätigen.

Borsook und Wastenays[2]) versuchten, die Bildung von Glucose–Aminosäurekomplexen durch die Reduktionsfähigkeit derselben gegen Methylenblau zu messen.

Die Arbeiten aus diesem Institut schließen sich an die erwähnten mit Glucose und Aminosäuren gewonnenen Ergebnisse an, nachdem Euler und Josephson[3]) zunächst die Vorgänge zwischen Glucose und Anilin studiert hatten.

Bereits Kostytschew und Brilliant hatten angegeben, daß die besprochene Reaktion in alkalischer Lösung spontan eintritt; exakt wurde die Aciditätsfunktion der Reaktion bzw. der Gleichgewichtskonstanten K von Euler, Brunius und Josephson im System Glykokoll–Glucose festgelegt.[4]) Auf diese Abhängigkeit der Affinitätskonstanten von p_H kommen wir weiter unten zurück. Ferner war die Frage von Wichtigkeit, wie sich Derivate von Aminosäuren, also Peptide, Peptone und Proteine gegen Glucose und andere Zucker bzw. Zuckerderivate verhalten. Außer Aminosäuren hatten wir Wittepepton in den Kreis unserer Untersuchung gezogen.[5]) Wittepepton „scheint sich (gegenüber Glucose) insofern ähnlich wie Glykokoll zu verhalten, als die Erniedrigung der gesamten Molekühlzahl (Differenz zwischen der Gefrierpunktserniedrigung der Komponenten und derjenigen der Mischung) mit Fructose sofort (allerdings in geringem Grad) eintritt, während sich mit Glucose nur ein zeitlich verlaufender Effekt bemerkbar macht, der mit dem Alkalinitätsgrad zwischen $p_H = 7{,}08$ und 7,9 zunimmt". Ferner hatten wir im Gegensatz zu Pringsheim bei Proteinen weder einen langsam verlaufenden, noch einen unmittelbar eintretenden deutlichen Effekt gefunden, und auch ein event. Vorgang zwischen Serum-Albumin und Fructose erwies sich kaum größer als daß er in die Grenze der Versuchsfehler fällt.[6])

Polarimetrische Messungen über die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Aminosäuren bzw. Dipeptiden einerseits und Glucose andererseits haben Waldschmidt-Leitz und Rauchalles[1]) ausgeführt; auf ihre Arbeiten werden wir gleich eingehender zurückkommen. An Glycylglycin und an Hexosediphosphat haben Euler, Eriksson und Brunius[7]), sowie Euler und Hugo Johansson mit der Methylen-

[1]) B. **61**, 645 (1928). [2]) Biochem. Journ. **19**, 1128 (1925).
[3]) H. **153**, 1 (1926). [4]) H. **155**, 259 (1926).
[5]) Euler u. Brunius, B. **60**, 992 (1927).
[6]) A. a. O. S. 997.
[7]) Sv. Kem. Tidskrift **40**, 163 (1928); Euler u. Hugo Johansson, ebenda **40**, 258 (1928).

Digitized by Google

blaumethodik einige orientierende Versuche mitgeteilt, welche hier, was das Glycylglycin betrifft, wesentlich erweitert werden. Schließlich haben Neuberg und Kobel[1]) bemerkenswerte polarimetrische Angaben über die Drehungsänderung in solchen Lösungen (von Dipeptid und Hexosephosphorsäuren und *Fructose*) angestellt.

Zur Methodik mag folgendes bemerkt werden: Die polarimetrischen Bestimmungen lassen zwar erkennen, ob überhaupt eine Veränderung im Reaktionssystem eintritt oder nicht, geben aber *keine Auskunft* darüber, *in welchem Maße* die Reaktion eintritt, da die spezifische Drehung der auftretenden Hexose–Aminosäurenverbindung nicht bekannt ist. Der quantitative Nachweis der gebildeten Verbindung nach der van Slyke-Methode erregt gewisse Bedenken, auf die wir schon früher hingewiesen haben; es ist nämlich nicht sicher, ob nicht der Säuregrad des van Slyke-Reagenses ausreicht, um eine gewisse Spaltung des Zucker–Aminokomplexes hervorzurufen.

Die Messungen der Mb-Entfärbung durch Aminosäure-Zuckerkomplexe haben den Nachteil, daß die Entfärbungsgeschwindigkeit keine einfache Funktion der Konzentration der genannten Molekülart ist (vgl. S. 12).

Kondensation des Glycylglycins mit Glucose.

Nach Waldschmidt-Leitz und Rauchalles (a. a. O.) besitzt die Geschwindigkeit der Kondensation von Glycylglycin und Glucose ein scharfes Optimum bei schwach alkalischer Reaktion, nämlich bei $p_H = 8{,}0$, demselben Wert, welcher als Optimum für die Glycylglycin-Spaltung durch Erepsin festgestellt ist. Nach ihrer Ansicht „scheint auch für die Lage des Gleichgewichts die Wasserstoffzahl in dem nämlichen Sinne bestimmend zu sein". Es sollte also die Reaktion zwischen Glycylglycin und Glucose hinsichtlich der p_H-Abhängigkeit von wesentlich anderer Art sein als die Kondensation von Glykokoll oder Alanin mit Glucose. Hinsichtlich des stöchiometrischen Verlaufes und der Abhängigkeit von der Konzentration der Komponenten zeigen

[1]) Biochem. Zs. **200**, 459 (1928); vgl. auch 182, 273 (1927).

Digitized by Google

die beiden Reaktionen beim Vergleich mit unseren früheren Bestimmungen Übereinstimmung.

Dieses Optimum der Kondensationsgeschwindigkeit ist indessen für das Dipeptid *nicht charakteristisch*, da auch die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen *Glucose und Glykokoll* ein ausgesprochenes Optimum zeigt, wenn man die *Anfangswerte der Reaktion* betrachtet. Dies geht aus den polarimetrischen Versuchen von Euler und Josephson[1]) hervor.

Für die Beurteilung der Bindung zwischen Dipeptid und Aminosäure war es deswegen von erheblicher Wichtigkeit festzustellen, wie das *Gleichgewicht* zwischen Glucose, Glycylglycin und ihren Kondensationsprodukten liegt, und also mittels Gefrierpunktversuchen die Affinitätskonstanten bei einigen Alkalinitäten zu bestimmen.

Wir fassen die Resultate unserer Gefrierpunktsbestimmungen schon hier zusammen und vergleichen sie mit den an Glykokoll früher erhaltenen Werten.

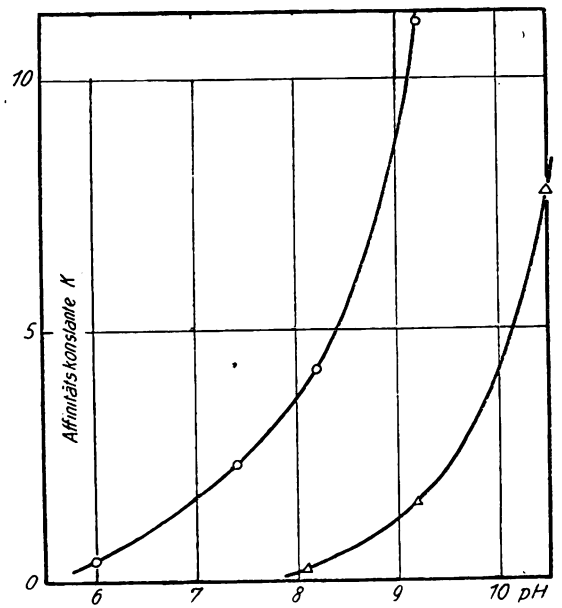
p_H	Affinitätskonstante K	
	Glucose–Glycylglycin	Glucose–Glykokoll
6,0	0,41	—
7,4	2,33	—
8,1	—	0,24
8,2	4,20	—
9,2	11,1	1,56
10,5	—	7,76

Deutlicher als diese Tabelle zeigen die Kurven der Fig. 1, *wie die Affinitätskonstante der Glucose–Glycylglycinverbindung mit der Alkalinität wächst und zwar in ähnlicher Weise wie die Affinität zwischen Glucose und Glykokoll.* Die beiden Kurven zeigen den gleichen Verlauf, diejenige für das Dipeptid ist indessen gegen die saure Seite hin verschoben, offenbar der größeren elektrolytischen Dissoziations-

[1]) H. 153, 1 (1926); vgl. auch Josephson, B. 61, 1276 (1928).

Digitized by Google

konstante entsprechend.[1]) Man kann auch diese Zahlen so zu berechnen versuchen, daß die Affinität des Glycylglycinions zu Glucose gesondert bestimmt wird. Vermutlich ist diese Affinität sehr groß, wogegen diejenige der freien



—○—○— Glucose-Glycylglycin.
—△—△— Glucose-Glykokoll.

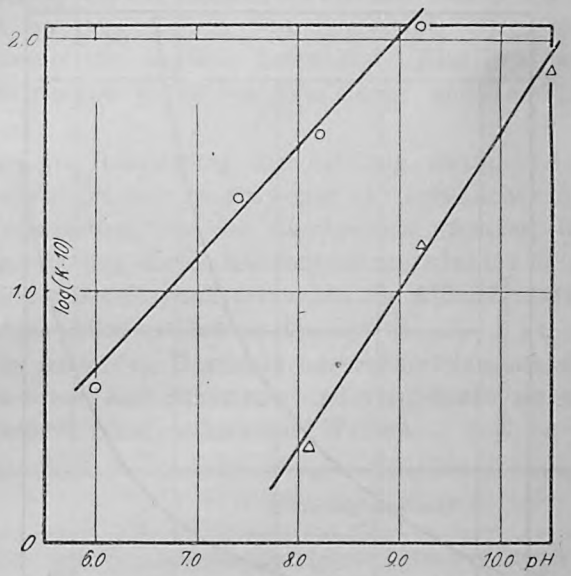
Fig. 1.

Aminosäuren oder Dipeptide kaum in Betracht kommt. Wie aus der Fig. 2 hervorgeht, steigt $\log K$ von $p_H = 7$ ab annähernd geradlinig mit p_H. Es entspricht dies ganz den an Aminosäuren und eigentlichen Aldehyden eintretenden Verhältnissen. Aus der von Sörensen eingehend studierten Methodik der Formol-Titration wissen wir, daß die Bindung des Aldehyds an Aminosäuren sich auf p_H-Gebiete über 7

[1]) Wenn die freie Aminogruppe des Glycylglycins durch die Glucose besetzt wird, muß die saure Konstante K_a des Dipeptids steigen, etwa in der gleichen Weise wie dies bei Aminosäuren durch die Bindung an Formaldehyd der Fall ist.

Digitized by Google

beschränkt. Auch in schwach saurer Lösung tritt eine solche Kondensation nicht ein; sie bleibt z. B. schon aus, wenn reine mäßig verdünnte Formaldehydlösungen mit Aminosäuren wie Glykokoll vermischt werden. Aus einer



—○—○— Glukose-Glycylglycin.
—△—△— Glukose-Glykokoll.

Fig. 2.

Arbeit aus diesem Institut vom Jahr 1904 führen wir folgenden Gefrierpunktsversuch an (Sv. Vet. Akad. Arkiv f. Kemi, Bd. 1):

Glykokoll.	0,56 n-Formaldehyd	1,05°
	0,25 n-Glykokoll	0,465°
	Summe	1,515°
	0,56 n-Formaldehyd + 0,25 n-Glykokoll .	1,53°

Zu bemerken ist, daß die Affinitätskonstanten für das System Glucose–Glycylglycin nach Inkubation bei einer Temperatur von 30°, für Glucose–Glykokoll bei 20° bestimmt wurden.

Wenn man also das *Gleichgewicht* mißt, wird für die

Digitized by Google

Kondensation kein p_H*-Optimum erhalten*, sondern das Dipeptid verhält sich ganz analog der einfachen Aminosäure.

Analogie zwischen der Bindung Glycylglycin–Glucose und Glycylglycin–Darmdipeptidase.

Die Reaktion zwischen Hexosen und Aminosäuren bzw. Peptiden ist, wie schon früher betont, nicht nur wegen der im Blut und anderen Geweben auftretenden Gleichgewichtszustände bemerkenswert, sondern besonders wegen der Analogie, die zwischen der Bindung der Peptide an Hexosen und anderen Aldehyden einerseits, an Darmerepsin andererseits besteht.

Euler und Josephson[1]) hatten aus der verschiedenen Angreifbarkeit von Peptidderivaten und aus Hemmungsmessungen gefolgert, „daß die Bindung eines Substrates an das Erepsin aus Schweinsdarm wenigstens zum Teil durch eine freie Aminogruppe des Substrates vermittelt wird".

Dieses Ergebnis hat durch Waldschmidt-Leitz[2]) und durch Grassmann sehr bemerkenswerte Bestätigungen erfahren. Wie Grassmann und Dyckerhoff[3]) hervorheben, ist eine Anzahl scheinbar entgegenstehender Befunde der Literatur auf die Waldschmidt-Leitz und Mitarbeiter hingewiesen haben, wie aus einer Mitteilung von Waldschmidt-Leitz und W. Klein hervorgeht, in anderem Sinne aufgeklärt worden. Auch die Beobachtungen und Messungen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern stehen in guter Übereinstimmung mit unserer Hypothese.[4])

Sehr bemerkenswert sind die Feststellungen von Waldschmidt-Leitz und seiner Schule über die Unterschiede zwischen Dipeptidase aus Darm und aus Hefe. Grassmann und Dyckerhoff geben die folgende Zusammen-

[1]) H. **157**, 122 (1926).

[2]) Waldschmidt-Leitz, Grassmann u. Schäffner, B. **60**, 359 (1927).

[3]) B. **61**, 656 (1928).

[4]) Abderhalden u. Schwab, Fermentforsch. **9**, 501 (1928). — Abderhalden u. Sickel, ebenda, **10**, 91 (1928).

Digitized by Google

stellung über die Beteiligung der NH_2-Gruppe des Substrates bei der Spaltung durch Hefen-Enzym und Darm-Enzym:

	Nachbarstellung einer freien	
	NH_2-Gruppe	COOH-Gruppe
Hefen-Dipeptidase	nötig	nötig
Hefen-Polypeptidase	„	hindert
Darm-Erepsin	„	entbehrlich u. gleichgültig

Nachdem nunmehr unsere Auffassung, daß die freie Aminogruppe des Substrates die Bindung desselben an das Darmerepsin vermittelt, gefestigt zu sein scheint, gewinnt die Frage eine erhöhte Bedeutung, wie die mit der freien Aminogruppe des Substrates reagierende Gruppe des Enzyms beschaffen ist. „Von den in der organischen Chemie bekannten Atomgruppen dürfte die Carbonylgruppe >C:O (Aldehyd- oder Ketogruppe) oder event. eine in ähnlicher Weise wie bei dem reduzierenden Zucker vorkommende umgestaltete Carbonylgruppe mit den vorliegenden Erfahrungen am besten im Einklang stehen".[1])

Im wesentlichen stimmen auch hiermit Waldschmidt-Leitz und Rauchalles überein.

„Die Schlußfolgerung erscheint berechtigt, daß das Peptid in beiden Fällen mit ähnlichen chemischen Gruppen in Reaktion tritt, die Bildung der Erepsin–Peptidverbindung dem Vorgange der Kondensation von Aldose und Peptid wesensverwandt und für ihre Vermittlung eine freie Aldehydgruppe des Enzyms verantwortlich ist. Auch läßt sich zeigen, daß entsprechend den Erfahrungen über die Angreifbarkeit acylierter Peptide auch ihre Kondensationsprodukte mit Glucose von Erepsin nicht zerlegt werden; in Peptidkondensaten der Glucose, die nach den Erfahrungen von H. v. Euler und E. Brunius an Aminosäuren reversibel sein werden, tritt also der Aldehydzucker, dessen Affinität

[1]) Euler u. Josephson, H. 162, 85 (1926).

Digitized by Google

geringer, dessen Konzentration aber beträchtlicher ist, mit dem Enzym in Wettbewerb, er stört seine Anlagerung an das Peptid. Es ist bemerkenswert, daß mit Fructose keine Kondensation des Peptides, auch keine Herabsetzung seiner Spaltbarkeit beobachtet wird."

So sehr wir die Übereinstimmung unserer Auffassung mit derjenigen von Waldschmidt-Leitz und seinen Mitarbeitern begrüßen, denen man ja äußerst wertvolle Beiträge zu diesem Thema verdankt, so müssen wir doch den an sich zweifellos richtigen experimentellen Befund von Waldschmidt-Leitz und Rauchalles, „daß die p_H-Kurve der Glycylglycin-Spaltung durch Darmerepsin mit der p_H-Kurve der Kondensationsgeschwindigkeit von Glycylglycin mit Glucose innerhalb der Beobachtungsfehler vollständig übereinstimmt" als Stütze für eine Analogie zwischen den NH_2-bindenden Gruppen in Darmdipeptidase einerseits und in Glucose andererseits ablehnen. Wie bereits S. 204 angedeutet wurde, betrifft die von Waldschmidt-Leitz und Rauchalles festgestellte Kurve der Glucose–Peptidkondensation nicht das Gleichgewicht, und, wie durch unsere Versuche gezeigt wird, hat das Gleichgewicht Glycylglycin zwischen p_H 6 und 9,2 und wohl auch in der Fortsetzung der Kurve kein Maximum. Andererseits stellt sich zwischen Dipeptid und Darmdipeptidase das Gleichgewicht sehr schnell ein, und die Kinetik der Glycylglycin-Spaltung durch Darmdipeptidase ist jedenfalls unter solchen Umständen festgestellt worden, unter welchen dieses Gleichgewicht erreicht war.

Versucht man die hier besprochene Vorstellung über die Bindungsart des Glycylglycins und überhaupt der Dipeptide an die Darmpeptidase weiter zu vertiefen und chemisch zu spezialisieren, so wird man in erster Linie klarzulegen haben, unter welchen Verhältnissen (Bindungsverhältnissen, Nachbargruppen usw.) eine Carbonylgruppe solche Affinität und Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber Dipeptiden zeigt, welche die vollkommenste Analogie zur Bindung Darmdipeptidase–Glycylglycin aufweist.

In dieser Hinsicht ist zunächst auf den Umstand hinzuweisen, daß Dipeptid und Darmerepsin sich augenblicklich

Digitized by Google

oder jedenfalls sehr schnell verbinden, während die Vereinigung von Glucose und Glycylglycin in entsprechend alkalischer Lösung langsam erfolgt. Dabei ist aber auf einen wesentlichen Punkt aufmerksam zu machen: Die Vereinigung Glucose–Dipeptid ist bis jetzt in *nicht-enzymatischer* Lösung studiert worden. Es bleibt zu untersuchen — und wir wollen diese Lücke bald ausfüllen — ob sich die Reaktion Glucose–Dipeptid nicht enzymatisch stark beschleunigen läßt.

Sofern dies nicht der Fall ist, wäre man einstweilen zum Schluß veranlaßt, daß es *keine lactonisierte Carbonylgruppe* ist, welche in der Darmdipeptidase das Dipeptid bindet. Eine Analogie zur Fructose tritt deswegen in den Hintergrund, weil ja die Affinität zu Aminosäuren[1]) und, nach Beobachtungen von Waldschmidt-Leitz, auch zu Peptiden vermutlich außerordentlich gering ist. Nach demselben ist die Affinität zwischen Glycylglycin und Darmerepsin mit derjenigen zwischen Fructose und Glycylglycin kaum vergleichbar.

Beschreibung der Versuche.

In den Reaktionsmischungen war die Glucosekonzentration 0,6 m. und die Glycylglycin-Konzentration 0,264 m. Durch Zusatz von Natronlauge wurde die gewünschte Alkalinität eingestellt, die elektrometrisch mit Wasserstoffelektrode gemessen wurde. Durch polarimetrische Untersuchung wurde die Einstellung des Gleichgewichtes festgestellt und die Konzentration der Wasserstoffionen wurde beim Gleichgewicht bestimmt.

Durch Vergleich der Summe der Gefrierpunktserniedrigungen der gelösten Komponenten mit der Gefrierpunktserniedrigung der Mischung nach erreichtem Gleichgewicht, ließ sich die Affinitätskonstante K berechnen:

$$K = \frac{[\text{Glycylglycin–Glucose}]}{[\text{Glycylglycin}] \times [\text{Glucose}]} .$$

Die entstehende Vereinigung ist mit aller Wahrscheinlichkeit als Säure stärker als das Glycylglycin, was daraus hervorgeht, daß die H^+-Konzentration bei steigendem Umsatz wesentlich erhöht wird. Eine einfache Überlegung zeigt, daß dies die Gefrierpunktsbestimmungen nicht merkbar beeinflussen dürfte, vorausgesetzt, daß die Natriumsalze von beiden Säuren im selben Grade in der Lösung dissoziiert sind.

[1]) Vgl. Euler u. Brunius, H. **161**, 265 (1926).

Digitized by Google

Serie 1. $p_H = 6{,}0$.

Lösungen	Gefrierpunkt (°)	Mittel (°)	Erniedrigung Δ
Wasser	—	4,080	0
0,6 m-Glucose	2,804 2,809 2,820	2,811	1,269
0,264 m-Glycylglycin + NaOH	3,245 3,230 3,235 3,232	3,235	0,845
Glucose + Glycylglycin + NaOH	2,078 2,071 2,060	2,070	2,010

Die Summe der Gefrierpunktserniedrigungen . = 2,114°
Gefrierpunktserniedrigung der Mischung . . = 2,010
Differenz = 0,104

Umgesetzte Glucosemenge . . . . . = 8,2 Proc.
Affinitätskonstante K . . . . . = 0,41

Serie 2. $p_H = 7{,}4$.

Lösungen	Gefrierpunkt (°)	Mittel (°)	Erniedrigung Δ
Wasser	—	4,120	0
0,6 m-Glucose	2,845 2,853 2,848	2,849	1,271
0,264 m-Glycylglycin + NaOH	3,129 3,117 3,115	3,120	1,000
Glucose + Glycylglycin + NaOH	2,145 2,135 1,138	2,139	1,981

Summe der Gefrierpunktserniedrigungen . . = 2,271°
Gefrierpunktserniedrigung der Mischung . . = 1,981
Differenz = 0,290

Umgesetzte Glucosemenge . . . . . = 22,8 Proc.
Affinitätskonstante K . . . . . = 2,33

Digitized by Google

Serie 3. $p_H = 8{,}2$.

Lösungen	Gefrierpunkt (°)	Mittel (°)	Erniedrigung Δ
Wasser	—	4,080	0
0,6 m-Glucose	—	2,811	1,269
0,3 m-Glycylglycin + NaOH	2,932 2,938 2,947 2,943	2,940	1,140
Glucose + Glycylglycin + NaOH	2,028 2,037 2,027	2,031	2,049

Summe der Gefrierpunktserniedrigungen . . = 2,409°
Gefrierpunktserniedrigung der Mischung . . = 2,049
Differenz = 0,360
Umgesetzte Glucosemenge . . . . . = 28,4 Proc.
Affinitätskonstante K . . . . . = 4,20

Serie 4. $p_H = 9{,}2$.

Lösungen	Gefrierpunkt (°)	Mittel (°)	Erniedrigung Δ
Wasser	—	4,120	0
0,6 m-Glucose	—	2,849	1,271
0,3 m-Glycylglycin + NaOH	2,894 2,890 2,881 2,883	2,887	1,233
Glucose + Glycylglycin + NaOH	2,076 2,069 2,065 2,066	2,069	2,051

Summe der Gefrierpunktserniedrigungen . . = 2,504°
Gefrierpunktserniedrigung der Mischung . . = 2,051
Differenz = 0,453
Umgesetzte Glucosemenge . . . . . = 35,6 Proc.
Affinitätskonstante K . . . . . = 11,1

Digitized by Google

Es bleibt dann noch die Frage, wie das Optimum der Glucose-Peptidkondensation, welches Waldschmidt-Leitz und Rauchalles beobachtet haben, zustande kommt. Bis jetzt sehen wir keine andere mögliche Annahme, als daß das beobachtete Maximum der Reaktionsgeschwindigkeit der Schnittpunkt ist für die Konzentrationsänderungen der reaktionsvermittelnden Molekülarten der beiden Komponenten (Glucose und Peptid) mit der Acidität, daß also bei $p_H = 8$ das Produkt dieser beiden Molekülarten ein Maximum besitzt. Wir ziehen hierbei in erster Linie in Betracht, daß die offene (nicht lactonisierte) Glucoseform als reaktionsvermittelndes Molekül auftritt.

Methylenblaureduktion durch Zucker–Aminosäuren.

Die eingangs erwähnten Versuche von Borsook und Wastenays waren so ausgeführt, daß jede Enzymwirkung ausgeschlossen war. Die genannten Forscher hatten hinsichtlich der Proteinderivate gefunden, daß in schwach alkalischer Lösung Glucose nach Vorbehandlung mit Pepton und Glykokoll ebenfalls Methylenblau reduziert, und daß die Reduktion durch Phosphatzusatz stark beschleunigt wird. Glucose mit Pepton vorbehandelt, reduzierte viel schwächer als Glucose nach der Vorbehandlung mit Glykokoll, während nach Phosphatzusatz in beiden Fällen eine etwa gleich starke Reduktion erhalten wurde.[1])

Bei unseren im Anschluß an die Bestimmungen der Affinitätskonstanten der Zucker–Aminosäureverbindungen angestellten Versuchen haben wir die Reduktionswirkung von Zucker und Aminosäure enthaltenden Lösungen untersucht, teils nachdem Gleichgewicht eingetreten war und teils während der Inkubationszeit, also während der Bildung der Verbindung. Bei allen Versuchen wurde die Thunberg-Ahlgrensche Methodik verwendet.

1. Versuche mit Glucose und Glykokoll.

Bei diesen Versuchen wurden zu 2 ccm Probe 0,5 ccm 0,05-proc. Methylenblaulösnng (Mb-Lös.) zugesetzt. Die Reduktion wurde im Vakuum ausgeführt und die Zeiten für vollständige Entfärbung wurden bestimmt. Die Glucosekonzentration der Proben war 0,3 m., und die

[1]) Acetamid, Harnstoff und Kreatin gaben nach Zusatz von Glucose keine vermehrte Methylenblaureduktion.

Digitized by Google

Glykokollkonzentration 0,6 m. Die Alkalität wurde mit Natronlauge eingestellt und elektrometrisch mit Wasserstoffelektrode gemessen. Parallelprobe wurde mit gleichkonzentrierter Glucose und Glykokollösungen bei gleicher Alkalität ausgeführt.

Das Resultat ist in folgender Tabelle zusammengefaßt, die der oben zitierten Arbeit von Euler, Eriksson und Brunius entstammt.

Inkubationszeit (Stdn.)	Glucose		Glykokoll	Glucose + Glykokoll		
	$p_H = 8{,}9$	$p_H = 10{,}9$	$p_H = 10{,}4$	$p_H = 7{,}68$	$p_H = 8{,}9$	$p_H = 10{,}5$
0	Nach	300	Nach	Nach	540	60
24	12 Stdn.	—	12 Stdn.	12 Stdn.	210	42
44	nicht	—	nicht	nicht	155	27
69	entfärbt	—	entfärbt	entfärbt	125	21
95		—			114	21

Erst bei p_H = etwa 8 wird eine merkbare Reduktion erhalten, die während der Inkubationszeit gesteigert und approximativ konstant wird, nachdem das Gleichgewicht eingetreten ist. Die Glucose und die Aminosäure geben bei entsprechenden Alkalitäten wesentlich längere Entfärbungszeiten. Die Mb-Reduktion der Glucose wird merkbar erst bei $p_H = 10$ und das Glykokoll reduziert bei hier in Frage kommenden Alkalitäten kaum merkbar.

Betreffs der erhaltenen Mb-Reduktionswerte ist zu bemerken, daß die Alkalität hier eine zweifache Wirkung ausgeübt hat, nämlich:

1. auf die Konzentration der oxydierbaren Substanz,
2. auf die Reaktion zwischen Methylenblau und dieser Substanz.

Daß die Konzentration der oxydierbaren Substanz mit der Alkalität zunimmt, wissen wir aus den früheren kryoskopischen Versuchen. Daß auch die Oxydationsgeschwindigkeit in alkalischer Lösung schnell zunimmt, kann am Dioxyaceton beobachtet werden, das Methylenblau schon in neutraler Lösung kräftig reduziert. Je alkalischer die Lösung ist, um so schneller geht die Reduktion. Der Vergleich der im Gleichgewicht bei verschiedenen p_H erhaltenen

Digitized by Google

Reduktionswerte gibt natürlich kein Bild von der relativen Konzentration der oxydierbaren Substanz. Möglicherweise kann ein Vergleich der während der Inkubation erhaltenen Werte, also bei konstantem p_H, weiter führen.

2. *Versuche mit Fructose und Glykokoll.*

Die von Neuberg und Kobel beobachtete Reaktion zwischen Fructose und Aminosäuren hat in diesem Laboratorium zu einigen Mb-Versuchen Veranlassung gegeben.

Nachstehende Tabelle entstammt der Arbeit von Euler und Johansson.[1])

Entfärbungszeit in Minuten.

Inkubationszeit (Min.)	Fructose			Glykokoll
	$p_H = 6{,}5-6{,}2$	$p_H = 8{,}8-7{,}1$	$p_H = 9{,}9-9{,}2$	$p_H = 10{,}4$
0	Nach	Nach	95	Nach
24	24 Stdn.	24 Stdn.	95	24 Stdn.
30	stark	schwach	100	schwach
54	gefärbt	gefärbt	150	gefärbt
87			—	

Inkubationszeit (Min.)	Fructose + Glykokoll			
	$p_H = 6{,}2$	$p_H = 8{,}1$	$p_H = 9{,}1$	$p_H = 10{,}3$
0	Nach	Nach	75	6
24	24 Stdn.	24 Stdn.	75	6
30	stark	stark	75	6
54	gefärbt	gefärbt	75	6
87			85	6

Konzentration der Fructose 0,3 m. Glykokoll 0,6 m.

Mit steigender Alkalität der Mischung ist eine deutliche Verminderung der Entfärbungszeit wahrzunehmen. Das Reduktionsvermögen der Fructose selbst gegen Methylenblau nimmt ebenfalls mit der Alkalität stark zu, ist jedenfalls aber geringer als das der Mischung. Die Ent-

[1]) Sv. Kem. Tidskr. **40**, 238 (1928).

Digitized by Google

färbung wird nach der Inkubation nicht verändert, was mit dem Resultat Neubergs übereinstimmt, daß der Effekt momentan ist. Durch polarimetrische Versuche haben wir gefunden, daß der Effekt nicht gesteigert, sondern eher vermindert wird, wenn die Lösung mehr alkalisch ist und die Verminderung der Entfärbungszeit muß also einer erhöhten Oxydationsgeschwindigkeit zugeschrieben werden.

3. Versuche mit Glucose und Glycylglycin.

Aus den oben erwähnten kryoskopischen Versuchen ging hervor, daß ein kräftiger Umsatz zwischen Glucose und Glycylglycin bei $p_H = 9{,}2$ statthat, wobei mehr als 80 Proc. des Dipeptids in Reaktion treten. Mit solchen Mischungen von Glucose und Glycylglycin haben wir auch Reduktionsversuche mit Mb angestellt und dabei das Verhalten von Glycylglycin mit demjenigen von Glykokoll verglichen.

Glucose-Konzentration 0,6 m., Glycylglycin-Konzentration 0,27 m. und Glykokoll-Konzentration 0,3 m. Die Reduktionsversuche wurden ausgeführt, nachdem zwischen den beiden Komponenten Gleichgewicht eingetreten war, was polarimetrisch festgestellt wurde.

p_H	Glucose	Glycylglycin	Glucose + Glycylglycin	Glucose + Glykokoll
7,3	Nach 6 Stdn. nicht entfärbt	Nach 6 Stdn. nicht entfärbt	6 Stdn.	—
9,0			—	48 Min.
9,1			61 Min.	—

Die mit Glycylglycin bei $p_H = 9{,}1$ vorbehandelte Glucoselösung reduziert Methylenblau in einer Zeitperiode, während welcher eine gleichkonzentrierte Glucose- oder Glycylglycinlösung bei derselben Alkalität keinen merkbaren Einfluß hatte. Der Versuch mit Glucose–Glykokoll-Mischungen bei $p_H = 9{,}0$ zeigt, daß die Reduktion in diesem Falle etwas schneller erfolgt. Aus unseren Affinitätsbestimmungen kann man berechnen, daß die Konzentration der Glucose–Glycylglycin-Verbindungen ungefähr doppelt so groß ist wie die Konzentration von Glucose–Glykokoll-Verbindungen. Dessen ungeachtet ist im ersten Falle eine längere Zeit zur Entfärbung notwendig, als im letzten Falle.

Digitized by Google

Calorimetrische Untersuchungen. XV. Thermochemische Studien über Cycloparaffine und ihre Derivate: 1. Experimentelle Daten für fünf- und sechsgliedrige cyclische Diole;

von *P. E. Verkade, J. Coops Jr., Chr. J. Maan* und Frau *A. Verkade-Sandbergen.*

[Aus dem Laboratorium der Niederl. Handels-Hochschule in Rotterdam.]

(Eingelaufen am 22. Oktober 1928.)

§ 1. Einleitung.

Im Laufe der letzten Jahre ist besonders von drei Seiten Tatsachenmaterial zusammengebracht worden zugunsten der Sachse-Mohrschen Theorie[1]) des nicht-flachen Baus der Cycloparaffine mit mehr als fünf Kohlenstoffatomen und ihrer Derivate. Wir möchten diese drei Gruppen von Untersuchungen hier kurz erwähnen, um zu zeigen, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete noch immer ziemlich gering, recht einseitig und fragmentarisch sind und — entgegen der oft geäußerten Meinung — ein exakter Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie noch immer nicht gebracht worden ist.

A. Böeseken und Mitarbeiter. Das abweichende Verhalten von Cyclohexan-cis-1,2-diol in Vergleich mit Cyclopentan-cis-1,2-diol gegenüber Borsäurelösung führte Böeseken und van Giffen[2]), offenbar ohne daß sie von den Arbeiten von Sachse und von Mohr Kenntnis hatten, zur Annahme einer gewissen „Souplesse" im Cyclohexanring. Etwas später fand Derx[3]), daß Cycloheptan-cis-1,2-diol sich sowohl gegenüber Borsäurelösung als gegenüber Aceton in unerwarteter

[1]) Sachse, B. **23**, 1363 (1890); Ph. Ch. **10**, 203 (1892). — Mohr, Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wiss., math.-naturw. Klasse, 1915, Abt. A, 7. Abh.; J. pr. (2) **98**, 315 (1918); B. **55**, 230 (1922); J. pr. (2) **103**, 316 (1922).

[2]) R. **39**, 183 (1920).

[3]) Böeseken und Derx, a. a. O. **40**, 529 (1921); Derx, a. a. O. **41**, 327, 338 (1922).

Digitized by Google

Weise verhält. An der Hand dieser Tatsachen entwickelte er nun Betrachtungen über die räumliche Konfiguration der Cyclohexan- und Cycloheptan-diole auf Grundlage der Betrachtungen von Sachse, an die er — offenbar noch unbekannt mit Mohrs Arbeit — nahezu dieselben Änderungen wie dieser sie vorgeschlagen hatte, anbrachte.[1])

Ohne Zweifel ist durch diese und weitere ähnliche Untersuchungen aus der Delfter Schule gezeigt worden, daß zwischen dem Bau der Cyclopentandiole und dem der höheren cyclischen Diole ein charakteristischer Unterschied besteht. Damit ist aber auch u. E. die Leistungsfähigkeit der befolgten Methoden (Ringschluß der Diole mit Borsäure und mit Aceton) auf diesem Gebiete erschöpft.

Ein Nachteil ist es weiter, daß diese Methoden naturgemäß fast nur auf Diole anwendbar, für nahezu alle anderen cyclischen Verbindungen von keinem Werte sind.

B. Hückel und Mitarbeiter. Bekanntlich ist die von Mohr auf Grund der Modelle vorausgesagte Existenz cis-trans-isomerer Dekaline von Hückel, c. s.[2]) experimentell festgestellt worden. Auch in einigen anderen Fällen ist die trans-Verknüpfung zweier Atomringe verwirklicht worden.[3])

Mit Recht hat schon Ruzicka[4]) darauf aufmerksam gemacht, daß zwar in den trans-Formen solcher bicyclischen Verbindungen sicherlich nicht-planen Kohlenstoffsechsringen vorhanden sein müssen, daß aber diese Konfigurationen darin erzwungen sein könnten durch die Verknüpfung der beiden Ringe. Durch die schönen Arbeiten von Hückel, c. s. ist nicht bewiesen worden, daß auch im einfachen Sechsring, also ohne äußeren Zwang, trotzdem eine nicht-plane Anordnung der Kohlenstoffatome sich einstellt. Es sei hier

---

[1]) R. 41, 312 (1922).

[2]) Nachr. Ges. d. Wiss. Göttingen, math.-phys. Klasse, 1923, Nr. 1, S. 43; A. 441, 1 (1925); 451, 109 (1926). — Hückel und Friedrich, a. a. O. 451, 132 (1926).

[3]) Vgl. z. B. Helfer, Helv. chim. acta 6, 785 (1923); 9, 814 (1926) (Dekahydro-isochinolin); Hückel und Stepf, A. 453, 163 (1927) (Dekahydrochinolin); Hückel und Friedrich, a. a. O. (β-Hydrindanon).

[4]) Helv. chim. acta 9, 503 (1926).

Digitized by Google

noch bemerkt, daß im trans-β-Hydrindanon höchstwahrscheinlich ein nicht-planer Kohlenstoff-Fünfring vorhanden ist, während doch beim Cyclopentanon die fünf Kohlenstoffatome wohl sicherlich in einer Ebene gruppiert sind.

C. Ruzicka und Mitarbeiter. Bekanntlich haben diese Untersucher mit sehr geringer Ausbeute die einfachen cyclischen Ketone mit zehn bis achtzehn Ringkohlenstoffatomen und hieraus wieder die cyclischen Kohlenwasserstoffe herstellen können.[1]) Es wurde weiter gezeigt[2]), daß diese großen Kohlenstoffringe (z. B. Cycloheptadekan), einmal gebildet, an Beständigkeit einigen Reagenzien gegenüber sich mit den entsprechenden Fünfring- und Sechsringderivaten als vergleichbar erwiesen.

Ohne Zweifel muß zugegeben werden, daß diese Ergebnisse viel besser mit der Theorie von Sachse-Mohr als mit der alten Spannungstheorie von von Baeyer[3]) in Übereinstimmung zu bringen sind. Auch diese Untersuchungen haben jedoch noch nicht gebracht *dasjenige, was nach unserer Meinung die einzige wirklich triftige Bestätigung der* Sachse-Mohr*schen Theorie sein könnte: einen möglichst scharfen Einblick in die Energieverhältnisse, die Stabilitätsverhältnisse einer größeren Anzahl aufeinanderfolgender Glieder der „homologen Reihe" der Cycloparaffine und von „homologen Reihen" ihrer Derivate*, umfassend sowohl die jedenfalls starren kleinen als die höheren Ringe. Wir haben seit Jahren Untersuchungen im Gang um einen solchen Einblick zu erhalten.

Aus hier nicht zu erörternden äußeren Gründen haben wir angefangen mit einer vergleichenden thermochemischen Untersuchung einer Anzahl vicinaler Fünfring- und Sechsring--diole, -diacetate und -dibenzoate. In dieser und den beiden folgenden Mitteilungen werden wir die Darstellung dieser drei Gruppen von Verbindungen und die Bestimmung ihrer Verbrennungswärmen behandeln. Darauf werden wir dann eine ausführliche Besprechung des gesammelten Zahlenmaterials folgen lassen. Dann werden wir auch, wo nötig,

---

[1]) Helv. chim. acta 9, 249, 339, 389. [2]) a. a. O. 499.
[3]) B. 18, 2277 (1885).

Digitized by Google

die Literatur betreffend die Konfiguration der Cycloparaffine c. a. einer kritischen Diskussion unterwerfen und unseren eigenen Standpunkt in den vielen hiermit zusammenhängenden Fragen auseinandersetzen.[1])

§ 2. Einige Bemerkungen über die Bestimmungen der Verbrennungswärmen.

Die hier zu publizierenden Untersuchungen erstrecken sich über die Jahre 1922—1928. In dieser Zeit hat unsere Apparatur wiederholt größere und kleinere Änderungen erfahren, infolgederen die Wärmekapazität des calorimetrischen Systems sich in größerem oder geringerem Grade änderte. In den Tabellen von § 4 ist immer bei jeder Messung einer Verbrennungswärme die dazugehörige Wärmekapazität angegeben. Für nähere Angaben betreffs der Apparatur, der Bestimmung der Wärmekapazität, der Ausführung der Bestimmungen der Verbrennungswärmen usw. beziehen wir uns auf unsere früheren Abhandlungen. Nur sei hier noch daran erinnert, *daß allen Messungen die international angenommene Verbrennungswärme von Benzoesäure*, nämlich *6324* cal.$_{15°}$ pro Gramm (Luft) (v = konstant; *19,5°* [2]) *zugrunde liegt.*

Bei jeder Substanz ist in der bei uns gebräuchlichen Weise die Wärmekapazität ihrer Verbrennungsprodukte eingeführt. *Infolgedessen gelten die gefundenen Verbrennungswärmen für eine isotherme Reaktion bei der Anfangstemperatur der Messungen*[3]), *welche immer etwa 19,5° betrug.*

Für die Berechnung der molekularen Verbrennungswärmen dienten uns hier wieder die von Schoorl[4]) für Wägung

---

[1]) Hier sei verwiesen auf die Dissertation des Herrn Maan, Delft 1928.

[2]) Vgl. Verkade, R. 44, 800 (1925). — Auf der im Juli 1928 im Haag gehaltenen 9. Konferenz der „Union internationale de la chimie pure et appliquée" ist für die isothermische Verbrennungswärme der Benzoesäure bei der Temperatur von 20,0° der Wert 6319,0 cal.$_{15°}$ pro Gramm (Vakuum), d. h. 6323,7 cal.$_{15°}$ pro Gramm, mit Messinggewichten in Luft gewogen, angenommen worden. Dieser kleine Unterschied in den beiden Werten ist aber zu vernachlässigen.

[3]) Richards, Am. Soc. 25, 209 (1903).

[4]) Chem. Weekblad 15, 547 (1918); 22, 156 (1925).

Digitized by Google

an der Luft mit Messinggewichten korrigierten Atomgewichte. Die so erzielte Reduktion auf Vakuum ist für unseren Zweck genügend genau. Wenn erwünscht, kann später nach Bestimmung des spezifischen Gewichtes der Substanzen immer noch eine exakte Reduktion auf Vakuum erfolgen.

§ 3. Darstellung einiger cyclischen 1,2-Diole und Bestimmung ihrer Verbrennungswärme.

Bei der Darstellung der Diole sind immer mit Sorgfalt derartige Methoden angewandt worden, die die größtmögliche Gewähr für die Gewinnung *einheitlicher* cis- bzw. trans-Isomeren boten. Da unsere Arbeit sich über die Jahre 1922 bis 1928 erstreckt, konnte jedoch selbstredend die Kenntnis, die wir namentlich dank den Arbeiten von Böeseken und seinen Mitarbeitern jetzt über die Darstellungsweisen und die Eigenschaften der Diole besitzen, nicht immer vollauf ausgenutzt werden. Jedoch liegen die Verbrennungswärmen cis-trans-isomerer Diolen immer so dicht beieinander, daß eine geringe Verunreinigung des einen Isomeren mit dem anderen die Ergebnisse der Messungen nicht merklich beeinflußt.

1. *Cyclopentan-cis-1,2-diol.*

Diese Substanz wurde mit 24 Proc. Ausbeute erhalten durch Oxydation von Cyclopenten mit 20 Proc. Überschuß Kaliumpermanganat. Hierbei wurde von der von Hermans[1]) beschriebenen verbesserten Ausführungsweise der Wagnerschen Reaktion Gebrauch gemacht.[2]) Nach beendigter Oxydation wurde filtriert und der größte Teil des als Lösungsmittel benutzten Äthylalkohols an einem Vigreux-Aufsatz abdestilliert. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wurde sehr lange Zeit kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde durch wiederholte Vakuumdestillation das Diol rein erhalten. Siedep.$_{10}$ = 105,5—106,0°[3]); Siedep.$_{1,5}$ = 79°.

Bekanntlich stellt das Diol bei Zimmertemperatur eine eisartige Masse dar, welche an der Laboratoriumsluft von etwa 60 Proc. Feuchtigkeitsgehalt zusehends zerfließt und zwar schon bei Aufnahme relativ

[1]) Dissertation, Delft 1924, S. 46—47; Ph. Ch. **113**, 365—366 (1924).

[2]) Für eine weitere kleine Verbesserung siehe Maan, Chem. Weekblad **23**, 231 (1926).

[3]) Alle Siedepunkte, Erstarrungspunkte und Schmelzpunkte sind mit Hilfe geeichter Anschützthermometer bestimmt worden.

Digitized by Google

sehr geringer Wassermengen. Es zeigt sich hier die große molekulare Gefrierpunktserniedrigung dieser Substanz. Selbstverständlich ist es infolge dieser Eigentümlichkeit sehr schwer, den richtigen Erstarrungspunkt dieses Diols zu bestimmen; kleine Feuchtigkeitsmengen setzen den Erstarrungspunkt schon bedeutend herab. Bei den beiden von uns verbrannten Präparaten fanden wir hierfür 29,8° und 30,5°. Nach van Loon[1]) beträgt der Schmelzp. 29—30°, nach Godchot und Taboury[2]) 10°.

Es gelang uns dennoch dieses Diol in krystallinischem Zustande zu verbrennen, indem wir von unserer Methode *E*[3]) Gebrauch machten; die Substanz wurde in geschmolzenem Zustande in die gläsernen Kügelchen gebracht, worin sie dank ihres großen Krystallisationsvermögens bald erstarrte. Erst nach längerem Stehen wurde die Verbrennung ausgeführt. Nach den Verbrennungen Nr. 1, 2 und 3 wurde das Präparat nochmals sorgfältig im Vakuum fraktioniert und die Mittelfraktion wieder verbrannt (Nr. 4 und 5).

$Q_v = 695{,}2$ Cal.$_{15°}$ $\qquad$ $Q_p = 696{,}0$ Cal.$_{15°}$

2. *Cyclopentan-trans-1,2-diol.*

Cyclopenten wurde nach den von Derx[4]) gegebenen Anweisungen mit Hilfe des Reagenzes von Prileschajew in Cyclopentenoxyd übergeführt. Ausbeute etwa 77 Proc.

Die bei 97—100° siedende Fraktion des Oxyds wurde durch einstündiges Kochen am Rückflußkühler mit dem 10fachen Volum 0,01 n-Schwefelsäure verseift. Darauf wurde die Flüssigkeit neutralisiert, das Wasser abdestilliert und das zurückbleibende Diol durch Fraktionieren im Vakuum gereinigt. Ausbeute bei der Verseifung 75 Proc. Siedepunkt$_{1,5}$ = 101°.

Auch bei dieser sehr hygroskopischen Substanz ist die molekulare Gefrierpunktserniedrigung groß und die Bestimmung des richtigen Erstarrungspunktes deshalb mit Schwierigkeiten verbunden. Wir fanden den Wert 53,7°. Nach van Loon[5]) beträgt der Schmelzpunkt dieses Diols 54,5—55°; nach Meiser[6]) 48—49,5°, nach Godchot und Taboury[7]) 48°.

Dieses Diol wurde in derselben Weise wie das vorige in krystallinischem Zustande verbrannt. Nach den Verbrennungen Nr. 6 und 7 wurde das Präparat nochmals der Destillation im Vakuum unterworfen und eine Mittelfraktion von neuem verbrannt (Nr. 8 und 9).

$Q_v = 693{,}3$ Cal.$_{15°}$ $\qquad$ $Q_p = 694{,}1$ Cal.$_{15°}$

---

[1]) Dissertation, Delft 1919, S. 39.
[2]) Bl (4) **13**, 535 (1913).
[3]) Verkade und Coops, R. **45**, 545 (1926).
[4]) R. **41**, 331 (1922).
[5]) a. a. O. [6]) B. **32**, 2049 (1899). [7]) a. a. O.

Digitized by Google

3. *1-Methylcyclopentan-cis-1,2-diol.*

Diese Substanz wurde erhalten durch Oxydation von 1-Methylcyclopenten-(1) mit Kaliumpermanganat in der bereits oben angedeuteten Weise. Das so erzielte Diol ist sehr unrein. Zur Reinigung wurde es in heißer 0,5-mol. Borsäurelösung aufgelöst und der Lösung fast das gleiche Volumen heißer 50-proc. Kalilauge zugesetzt. Ein Teil der Nebenprodukte verharzte und wurde abgeschöpft. Bei Abkühlung der Lösung krystallisierte ein Kaliumsalz einer komplexen Diol-Borsäure[1]) aus. Dieses wurde abfiltriert, mit 96-proc. Alkohol gewaschen und in Wasser aufgelöst, wobei die komplexe Verbindung zu einem sehr geringen Teil hydrolysiert. Das hierbei in Freiheit gesetzte Diol wurde der wäßrigen Lösung durch sehr lange fortgesetzte kontinuierliche Extraktion mit Chloroform entzogen. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde das Diol (das noch immer beträchtliche Mengen höher siedende Verunreinigungen enthielt) durch wiederholte Vakuumdestillation weiter vereinigt. Siedep.$_{10,0}$ = 97,6°; Siedep.$_{7,0}$ = 95,0°.

Dieses Diol krystallisiert in langen seidenartigen Nadeln, die an feuchter Luft wieder zusehends zerfließen. Für den Erstarrungspunkt fanden wir bei den beiden von uns untersuchten Präparaten 22,0° und 23,0°; auch hier bietet die richtige Bestimmung dieser Konstante wieder Schwierigkeiten.

Es gelang uns bis jetzt nicht, von dem nach Methode *E* in gläsernen Kügelchen erstarrten Diol die Verbrennungswärme zu bestimmen. Die bei aufeinanderfolgenden Messungen an demselben Präparat erhaltenen Werte schwankten immer zu viel, u. a. wohl infolge der Bildung von Kohlenmonoxyd; außerdem fand oft Rußbildung statt. Die Ursache muß hier im Krystallhabitus der Substanz gesucht werden.[2]) Der Sauerstoff dringt überall in die feinen Poren zwischen den langen, sehr dünnen Nadeln der Substanz ein, infolgedessen erfolgt bei der Zündung eine heftige Explosion, die in den meisten Fällen auch deutlich hörbar war.

Da dieses Diol sich sehr leicht unterkühlen läßt, haben wir uns hier notgedrungen mit einer Bestimmung der Verbrennungswärme in unterkühltflüssigem Zustande begnügt. Nach den Verbrennungen Nr. 10, 11 wurde das Präparat wieder einer sorgfältigen Destillation im Vakuum unterworfen und eine Mittelfraktion von neuem verbrannt (Nr. 12, 13).

$$Q_v = \mathbf{846{,}5}\ \text{Cal.}_{15^0} \qquad Q_p = \mathbf{847{,}6}\ \text{Cal.}_{15^0}$$

4. *1-Methylcyclopentan-trans-1,2-diol.*

1-Methylcyclopenten-(1) wurde in das Oxyd (Siedep.$_{776}$ = 111,0 bis 111,6°) übergeführt. Ausbeute etwa 84 Proc.

Die bei 110—115° siedende Oxydfraktion wurde durch kurzes Schütteln mit dem 10fachen Volumen 0,02 n-Salzsäure verseift; unter

[1]) Vgl. für die Beschreibung dieses Kaliumsalzes die Dissertation des Herrn Maan, S. 54 und 86—88.

[2]) Vgl. Verkade, Coops und Hartman, R. 44, 214 (1925).

Digitized by Google

Wärmeentwicklung geht das Oxyd hierbei in Lösung. Die Flüssigkeit wurde dann neutralisiert und das Diol wieder durch Extraktion mit Chloroform gewonnen. Das nach Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Diol wurde durch wiederholte Krystallisation aus trocknem Äther gereinigt. Ausbeute etwa 60 Proc., berechnet auf den Kohlenwasserstoff. Schmelzp. (64,4°) 64,8—65,6°.[1])

Mit diesem Präparat wurden die Verbrennungen Nr. 14, 15, 16 durchgeführt. Der übriggebliebene Teil wurde darauf in Chloroform gelöst und durch Hinzufügen von leichtem Petroläther zum Auskrystallisieren gebracht. Mit dem so erhaltenen Produkt wurden die Verbrennungen Nr. 17, 18 ausgeführt.

Dieses Diol ist weit weniger hygroskopisch als die drei vorigen; es zieht nicht, wie diese, aus der Laboratoriumsluft von etwa 60 Proc. Feuchtigkeitsgehalt Wasser an. Es war hier deshalb möglich, die Substanz mit Hilfe unsrer Methode *D*[2]), d. h. in Form einer mit Paraffinöl durchtränkten und umhüllten Pastille, zu verbrennen.

$$Q_v = 844{,}2 \text{ Cal.}_{15^\circ} \qquad Q_p = 845{,}3 \text{ Cal.}_{15^\circ}$$

5. *1-Phenylcyclopentan-cis-1,2-diol.*

Dieses Diol wurde erhalten durch Oxydation von 1-Phenylcyclopenten-(1) mit Kaliumpermanganat in der bereits oben angedeuteten Weise. Das erhaltene Rohprodukt war flüssig infolge eines bedeutenden Gehalts an Nebenprodukten. Die Gewinnung des reinen Diols fand auf folgende Weise über die Acetonverbindung statt[3]):

Das rohe Diol wurde in der 25fachen Menge von absolutem Aceton aufgelöst, dem $^1/_4$ Proc. Schwefelsäure zugesetzt war. Diese Mischung blieb etwa 24 Stunden über wasserfreiem Glaubersalz stehen. Dann wurde durch lang fortgesetztes Schütteln mit staubfeinem Calciumoxyd neutralisiert, filtriert und die Hauptmenge des Acetons auf einem Wasserbade an einem langen Vigreux-Aufsatz abdestilliert. Der Rückstand wurde mit schwach alkalischem Wasser übergossen und einer Dampfdestillation unterworfen. Die übergegangene Acetonverbindung wurde abfiltriert und kann, falls erwünscht, durch Umkrystallisation aus verdünntem Alkohol gereinigt werden. Schmelzp. 52,5—53,5°. Die Ausbeute war etwa 18 Proc., berechnet auf den Kohlenwasserstoff.

Für die Rückgewinnung des Diols kann die rohe Acetonverbindung dienen. Die Verseifung dieser Substanz bot beträchtliche Schwierigkeiten. Beim Kochen mit 0,1 n-Säure in wäßrig-alkoholischer Lösung

[1]) Die zwischen Klammern gesetzte Temperatur ist die des beginnenden Erweichens der Substanz.

[2]) Verkade, Coops und Hartman, R. 44, 210 (1925).

[3]) Vgl. van Loon, Dissertation, Delft 1919, S. 57—60; Böeseken und Derx, R. 40, 519 (1921); Derx, a. a. O. 41, 327 (1922) und insbesondere Hermans, Dissertation, Delft 1924, S. 44—54; Ph. Ch. 113, 368—370 (1924).

Digitized by Google

wurde ein sehr beträchtlicher Teil des primär gebildeten Diols in 1-Phenylcyclopentanon-(2) übergeführt[1]); bei Benutzung von 0,01 n-Säure, welche z. B. bei der Acetonverbindung des korrespondierenden Cyclohexanderivats gute Resultate lieferte, verläuft die Verseifung hier nur sehr langsam. Schließlich erwies sich die folgende Arbeitsweise noch als die beste: Die Substanz wurde während $^3/_4$ Stunden mit $^1/_{40}$n-wäßrig-alkoholischer Salzsäure an einem Vigreuxaufsatz gekocht, derart, daß das freiwerdende Aceton allmählich abdestilliert. Nach dem Neutralisieren und Abdestillieren der Hauptmenge des Alkohols wurde das Reaktionsprodukt zur Entfernung von unveränderter Acetonverbindung und gebildetem 1-Phenylcyclopentanon-(2) mit Wasserdampf destilliert. Die im Dampfkolben zurückbleibende Lösung wurde zur Gewinnung des Diols wieder kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Das Dampfdestillat wurde wieder auf dieselbe Weise der Verseifung unterworfen und so fort, bis der mit Wasserdampf destillierbare Teil praktisch nur aus 1-Phenylcyclopentanon-(2) bestand. Ausbeute der Verseifung 44 Proc. Schmelzp. (64,0°) 64,6—65,4°.

1-Phenylcyclopentan-cis-1,2-diol bildet mit Borsäure eine in Wasser schwer lösliche komplexe Verbindung.[2]) Versuche, das rohe Diol, ähnlich wie beim 1-Methylcyclopentan-cis-1,2-diol, über diese Verbindung zu reinigen, waren erfolglos; die Ursache dieses Mißlingens wird von Herrn Maan anderweitig angegeben werden.

Das Diol wurde aus einer Mischung von Chloroform und leichtem Petroläther zweimal umkrystallisiert und diente dann zur Verbrennung Nr. 19. Vor den Verbrennungen Nr. 20, 21 bzw. 22, 23 wurde die Substanz noch einmal bzw. zweimal auf dieselbe Weise umkrystallisiert.

$$Q_v = \mathbf{1412{,}6}\ \text{Cal.}_{15^\circ} \qquad Q_p = \mathbf{1414{,}1}\ \text{Cal.}_{15^\circ}$$

6. *Hydrinden-cis-1,2-diol.*

Dieses Diol entstand mit 45—55 Proc. Ausbeute bei der Oxydation von reinem Inden mit Kaliumpermanganatlösung in der von Hermans[3]) angegebenen Weise.

Das Rohprodukt wurde einmal aus Toluol umkrystallisiert, danach im Vakuum sublimiert (wobei Wasser als Erwärmungsflüssigkeit diente) und schließlich noch einmal aus Wasser umkrystallisiert; mit diesem Präparat wurden die Verbrennungen Nr. 24, 25 ausgeführt. Der Rest wurde nun von neuem aus Toluol umkrystallisiert und wieder verbrannt (Nr. 26, 27). Für die Verbrennung Nr. 28 diente ein neues Präparat, welches durch aufeinanderfolgende Krystallisation aus Toluol, Wasser und wieder Toluol gereinigt war.

Für den Schmelzpunkt dieses Diols fanden wir (107,0°) 107,6—107,8°,

---

[1]) Vgl. Maan, Dissertation, Delft 1928, S. 59.

[2]) Maan, a. a. O., S. 90—92.

[3]) a. a. O.

Digitized by Google

während van Loon[1]) hierfür (105,5°) 107,5—108° bzw. (107°) 107,8 bis 108,2° angibt.

Das Diol krystallisiert aus Wasser und aus Toluol in stark verfilzenden Nädelchen. Wie oft bei Stoffen mit einem derartigen Krystallhabitus[2]) brachte die Verbrennung selbst in Pastillenform hier wieder Schwierigkeiten mit sich; sie mußte mit Hilfe unsrer sog. Paraffinölmethode (Methode *D*) durchgeführt werden.

$$Q_v = \mathbf{1097{,}5}\ \text{Cal.}_{15^0} \qquad Q_p = \mathbf{1098{,}4}\ \text{Cal.}_{15^0}$$

6a. *lab. Hydrinden-cis-1,2-diol.*

van Loon[3]) hat gefunden, daß bei Verseifung von Hydrinden-cis-1,2-dibenzoat das Diol meistens in einer bei 100,5—101,5° schmelzenden polymorphen Modifikation erhalten wird. Wir haben diese wiederholt in rohem Zustande in Händen gehabt. Nur einmal ist es uns jedoch gelungen, sie umzukrystallisieren ohne daß Umlagerung in die höher schmelzende, stabile Form stattfand; vermutlich war unser Laboratorium zu sehr mit der letztgenannten Form infiziert.

Wir erhielten das hier erwähnte Präparat durch Verseifung von *Hydrinden-cis-1,2-diacetat* mit Bariumhydroxyd in wäßrig-alkoholischer Lösung auf die in der nächsten Abhandlung beschriebenen Weise; das Rohprodukt wurde aus Toluol umkrystallisiert und schmolz dann bei (100,0°) 100,5—101,5°. Mit diesem Produkt wurden die Verbrennungen Nr. 29, 30 ausgeführt.

$$Q_v = \mathbf{1098{,}6}\ \text{Cal.}_{15^0} \qquad Q_p = \mathbf{1099{,}5}\ \text{Cal.}_{15^0}$$

Für die Differenz im Energieinhalt zwischen der labilen und der stabilen Form dieses Diols finden wir deshalb:

$$\Delta_{l-st} = \mathbf{1{,}1}\ \text{Cal.}_{15^0}.$$

Da von der labilen Form nur ein einziges Präparat verbrannt worden ist, bedeuten diese Zahlen nur einen angenäherten Wert.

Bei einem Versuch, die labile Form noch einmal aus Wasser umzukrystallisieren, wurde aber die höher schmelzende, stabile Form erhalten; hiermit wurde noch zur Kontrolle die Verbrennung Nr. 31 ausgeführt.

---

[1]) Dissertation, Delft 1919, S. 24, 26. — Die ältere Literatur kommt hier und in folgenden Fällen nicht in Betracht.

[2]) Vgl. Verkade, Coops und Hartman, R. 44, 214 (1925).

[3]) a. a. O., S. 25, 27.

Digitized by Google

7. *Hydrinden-trans-1,2-diol.*

Dieses Diol wurde mit reichlich 40 Proc. Ausbeute nach der von van Loon[1]) angegebenen vortrefflichen Arbeitsweise (Inden —➤ Indendibromid —➤ Hydrindendiacetat —➤ Hydrindendiol) erhalten.

Das bereits über 157° schmelzende Rohprodukt wurde zweimal aus Wasser, danach noch einmal aus Toluol umkrystallisiert. Es schmolz dann bei (157,0°) 158,6—159,6° — van Loon[2]) gibt (156,5°) 158,2 bis 159° bzw. (157°) 158,5—159,0° an — und diente für die Verbrennungen Nr. 32, 33. Der Rest wurde von neuem aus Wasser umkrystallisiert und wieder verbrannt (Nr. 34, 35, 36).

Die Substanz krystallisiert aus Toluol in stark glänzenden Blättchen, aus Wasser in glänzenden Nadeln, und gibt bei der Verbrennung, auch ohne Zusatz von Hilfssubstanzen, keinerlei Schwierigkeiten. Methode *A*[3]) wurde deshalb bei allen Verbrennungen angewandt.

$$Q_v = \mathbf{1095{,}8}\ \text{Cal.}_{15^\circ} \qquad Q_p = \mathbf{1096{,}7}\ \text{Cal.}_{15^\circ}$$

8. *1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-cis-1,2-diol.*

Dieses Diol wurde erhalten durch Oxydation von rohem asymm. Dihydronaphtalin[4]) mit Kaliumpermanganat in der von Hermans angegebenen Weise. Schmelzp. (102,0°) 102,5—103,5°, nach Straus und Rohrbacher[5]) 101,5—102°, nach Böeseken und Derx[6]) 102°.

Für die Verbrennungen dienten vier auf diese Weise erhaltene Präparate. Das erste war nacheinander aus Toluol, Wasser, Toluol, Wasser und Toluol umkrystallisiert worden (Nr. 37); das zweite war zweimal aus Wasser, dann aus Toluol krystallisiert (Nr. 38, 39). Die beiden anderen wurden in freundlicher Weise von Herrn Hermans zur Verfügung gestellt (Nr. 40 bzw. 41).

Das Diol krystallisiert in wachsartigen, glänzenden, sehr kleinen und leicht verfilzenden Blättchen; es mußte daher wieder unter Anwendung von Methode *D* verbrannt werden.

$$Q_v = \mathbf{1249{,}6}\ \text{Cal.}_{15^\circ} \qquad Q_p = \mathbf{1250{,}8}\ \text{Cal.}_{15^\circ}$$

9. *1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-trans-1,2-diol.*

Ein Präparat dieses Diols war uns von Herrn Hermans zur Verfügung gestellt worden. Es war ganz nach den von Böeseken und Derx[7]) hierfür gegebenen Anweisungen dargestellt worden.

Dieses Diol war schon recht rein. Es wurde nacheinander aus Wasser und Toluol umkrystallisiert und danach verbrannt (Nr. 42, 43);

---

[1]) a. a. O., S. 20—22. [2]) a. a. O., S. 22 und 26.
[3]) Verkade, Coops und Hartman, R. **44**, 206 (1925).
[4]) Straus und Lemmel, B. **46**, 232 (1913); **54**, 32 (1921).
[5]) a. a. O., **54**, 68 (1921). [6]) R. **40**, 523 (1921).
[7]) R. **40**, 522 (1921).

Digitized by Google

der übriggebliebene Teil wurde nochmals aus Toluol umkrystallisiert und von neuem verbrannt (Nr. 44, 45, 46).

Die Substanz bildet lange weiße, einigermaßen wachsartige Nadeln, die bei (111,0°) 111,8—112,4°, nach Straus und Rohrbacher[1]) und nach Böeseken und Derx[2]) bei 112—113° schmelzen.

$Q_v = 1248{,}3$ Cal.$_{15°}$ $\qquad Q_p = 1249{,}5$ Cal.$_{15°}$

10. *1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-cis-2,3-diol.*

Ausgangspunkt für die Darstellung dieser Substanz war symm. Dihydronaphtalin[3]), welches genau nach den Angaben von Leroux[4]) über das Dibromid und Diacetat in ein Gemisch des cis- und trans-Diols übergeführt wurde.

Aus diesem Gemisch der beiden Diole wurde das cis-Isomer auf die bereits oben angegebene Weise in der Form seiner Acetonverbindung isoliert. Hiervon wurden 35,5 g, entsprechend 28,5 g Diol, aus 45 g des Gemisches erhalten; das Gemisch enthielt also reichlich 60 Proc. cis-Diol.

Hermans[5]) hat nachgewiesen, daß in vielen Fällen das cis-Diol durch Kochen mit verdünnter Säure in das trans-Isomer übergeht und umgekehrt; offenbar stellt sich in siedender wäßriger Lösung unter dem katalytischen Einfluß der Säure ein Gleichgewicht zwischen beiden Isomeren ein. In diesen Fällen wird selbstverständlich bei der Verseifung der Acetonverbindung durch Kochen mit verdünnter Säure kein reines cis-Diol erhalten. Auch bei den 1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-2,3-diolen gibt es eine solche teilweise Umlagerung; da sich in diesem Fall eine Verbindung aus dem cis- und dem trans-Diol (s. u.) bildet, bietet die Isolierung von reinem cis-Diol aus einem Gemisch hier noch besondere Schwierigkeiten und ist mit großen Verlusten verbunden. Darum wurde die Verseifung der Acetonverbindung in folgender Weise ausgeführt, wobei von einer Umlagerung von cis- in trans-Diol praktisch nicht die Rede sein kann.

Die Acetonverbindung wurde in der 20fachen Menge einer $^1/_2$proc. konz. Schwefelsäure enthaltenden Aceton-Wassermischung von der molaren Zusammensetzung 1 : 2 gelöst. Während 5 Stunden wurde auf

---

[1]) B. **54**, 65 (1921). [2]) a. a. O.

[3]) Bamberger und Lodter, A. **288**, 74 (1895); Derx, R. **42**, 337 (1922). — Sand und Geußler, B. **36**, 3705 (1903).

[4]) A. ch. (8) **21**, 513 (1910). [5]) B. **57**, 824 (1924).

Digitized by Google

40—50° erwärmt; es stellt sich dabei ein Gleichgewicht zwischen Acetonverbindung, Wasser, cis-Diol und Aceton ein, derart, daß etwa 60 Proc. der erstgenannten Substanz verseift ist. Darauf wurde schwach alkalisch gemacht, der größte Teil des Acetons mit einem Vigreux-Aufsatz abdestilliert und die unveränderte Acetonverbindung durch Wasserdampfdestillation entfernt. Aus der im Dampfkolben zurückbleibenden Lösung wurde durch kontinuierliche Extraktion mit Chloroform das trans-freie cis-Diol gewonnen.

Das in dieser Weise erhaltene Diol wurde noch einmal aus einer Mischung von Chloroform und Toluol umkrystallisiert und diente danach für die Verbrennungen Nr. 47, 48, 49, 50. Der Rest wurde darauf aus Toluol krystallisiert und wieder verbrannt (Nr. 51, 52).

Die Substanz schmilzt bei (123,2°) 124,2—125,0°, nach Hermans[1]) bei 122,0—122,4°. Es bildet sehr feine wollige Nädelchen, die nur unter Anwendung der Methode *D* gute Resultate bei den Verbrennungen ergaben.

Q_v = **1249,7** Cal.$_{15°}$ Q_p = **1250,8** Cal.$_{15°}$

11. *1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-trans-2,3-diol.*

In erster Linie wurde hier das trans-Diol verwendet, das neben dem cis-Diol nach Leroux gewonnen worden war. Nach Entfernung des cis-Isomeren in der Form seiner Acetonverbindung wurde der im Destillationskolben zurückgebliebenen wäßrigen Lösung das trans-Diol durch kontinuierliche Extraktion mit Chloroform entzogen. Das nach Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Rohprodukt wurde zweimal aus Wasser, dann aus Toluol umkrystallisiert und diente danach für die Verbrennungen Nr. 53, 54. Schmelzpunkt dieses Präparats (135,0°) 135,5—136,0°, nach Böeseken und Derx[2]) 135°.

In zweiter Linie wurde uns trans-Diol, gewonnen durch Verseifung von Dihydronaphtalin-2,3-oxyd mit verdünnter Essigsäure[3]), in freundlicher Weise von Herrn Hermans zur Verfügung gestellt. Das Präparat wurde noch einmal aus Toluol krystallisiert, schmolz dann bei (135,0°) 135,6—136,2° und diente für die Verbrennungen Nr. 55, 56 und 57.

Der Krystallhabitus dieser Substanz ermöglichte es, die Verbrennungen ohne Zusatz einer Hilfssubstanz, d. h. nach Methode *A*, auszuführen.

Q_v = **1248,4** Cal.$_{15°}$ Q_p = **1249,5** Cal.$_{15°}$

---

[1]) Ph. Ch. **113**, 367 (1924). — Böeseken und Derx [R. **40**, 522 (1921)] fanden für den Schmelzpunkt nur 120°; dieses Präparat war jedoch dargestellt durch Kochen der Acetonverbindung mit 0,1 n-Salzsäure und deshalb (s. o.) nicht ganz frei von trans-Diol.

[2]) R. **40**, 522 (1921).

[3]) Vgl. Bamberger und Lodter, A. **288**, 116 (1895).

Digitized by Google

11a. *1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-(cis + trans)-2,3-diol.*

Es war in der Literatur schon bekannt, daß die soeben besprochenen cis-trans-isomeren Diole miteinander eine bei etwa 140° schmelzende Verbindung eingehen.[1])

Wir erhielten diese Verbindung durch Abkühlen einer Lösung gleicher Gewichtsmengen der beiden, vollkommen reinen Diolen in siedendem Benzol; sie krystallisierte dann in Form sehr feiner Nädelchen aus. Mit diesem, bei (140,8°) 141,0—142,4° schmelzenden Produkt wurden die Verbrennungen Nr. 58, 59 ausgeführt. Der Rest wurde aus Toluol umkrystallisiert und wieder verbrannt (Nr. 60). Schließlich wurde noch einmal aus Wasser umkrystallisiert und mit dem in dieser Weise erhaltenen, bei (141,5°) 141,8—142,8° schmelzenden und also unzersetzten Produkt die Verbrennungen Nr. 61, 62 vorgenommen.

$Q_v = 1247{,}7$ Cal.$_{15°}$ $\qquad Q_p = 1248{,}9$ Cal.$_{15°}$

Die gefundene Verbrennungswärme liegt nicht unbedeutend unter der, welche sich für ein äquimolekulares Gemisch der beiden Diole berechnen läßt. Hierin mag ein neuer Beweis gesehen werden, daß wir es hier tatsächlich mit einer chemischen Verbindung zwischen den beiden Diolen zu tun haben.

12. *Cyclohexan-cis-1,2-diol.*

Dieses Diol wurde mit 31 Proc. Ausbeute erhalten durch Oxydation von Cyclohexen mit 20 Proc. Überschuß Kaliumpermanganat in der bereits oben angedeuteten Weise.[2]) Es wurde dreimal aus Toluol umkrystallisiert und dann verbrannt (Nr. 63, 64, 65, 66). Der Rest des Präparats wurde nochmals aus Toluol umkrystallisiert und wieder verbrannt (Nr. 67, 68). Schmelzpunkt dieser Substanz (97,0°) 98,4—99,2°, nach Böeseken und van Giffen[3]) 99°.

$Q_v = 840{,}4$ Cal.$_{15°}$ $\qquad Q_p = 841{,}6$ Cal.$_{15°}$

13. *Cyclohexan-trans-1,2-diol.*

Cyclohexen wurde mit Hilfe des Reagenzes von Prileschajew in das Oxyd übergeführt. Siedepunkt des reinen Oxyds 131,5° bei 760 mm. Ausbeute 65 Proc.

---

[1]) Leroux, A. ch. (8) **21**, 514, 518, 536 (1910).

[2]) Vgl. für einige Versuche mit verschiedentlich abgeänderten Reaktionsbedingungen die Dissertation des Herrn Maan, Delft 1928, S. 45—46, 62.

[3]) R. **39**, 183 (1920).

Digitized by Google

Die bei 130—133° siedende Oxydfraktion wurde in der schon beim 1-Methylcyclopenten-1,2-oxyd beschriebenen Weise verseift. Das rohe trans-Diol wurde durch Krystallisation aus Toluol gereinigt. Ausbeute bei der Verseifung 95 Proc. Schmelzp. (102,8°) 103,6—104,4°, nach Böeseken und van Giffen [1]) 104°.

Für die Verbrennungen Nr. 69, 70, 71 diente ein dreimal aus Toluol umkrystallisiertes Präparat. Nach erneuter Krystallisation aus Toluol wurde der Rest wiederum verbrannt (Nr. 72, 73). Verbrennung Nr. 74 wurde ausgeführt nach nochmaliger Wiederholung der Krystallisation.

$$Q_v = 841{,}4 \text{ Cal.}_{15°} \qquad Q_p = 842{,}6 \text{ Cal.}_{15°}$$

14. *1-Methylcyclohexan-cis-1,2-diol.*[2])

Diese Substanz wurde wieder erhalten durch Oxydation von 1-Methylcyclohexen-(1) mit 20 Proc. Überschuß Kaliumpermanganat.[3]) Das in der gebräuchlichen Weise isolierte Diol war nur teilweise krystallisiert. Die Reinigung erfolgte hier auf ganz entsprechende Weise wie beim 1-Methylcyclopentan-cis-1,2-diol, nämlich durch Isolierung des Kaliumsalzes einer komplexen Diol-Borsäure.[4]) In verdünnter wäßriger Lösung ist diese komplexe Verbindung in beträchtlichem Maße hydrolysiert, infolgedessen das Diol hier ziemlich leicht durch Extraktion mit Chloroform gewonnen werden kann. Dieses noch immer nicht ganz reine Produkt wurde wiederholt aus Ligroin (Siedep. 80—100°) umkrystallisiert. Ausbeute bei der Oxydation 24 Proc. Schmelzp. (67,0°) 67,5—68,5°, nach Böeseken und Maan[2]) 69°.

Mit diesem Präparat wurde Verbrennung Nr. 75 ausgeführt. Die Verbrennungen Nr. 76, 77 bzw. 78, 79 wurden ausgeführt nach ein- bzw. zweimaliger Krystallisation aus Toluol.

$$Q_v = 991{,}1 \text{ Cal.}_{15°} \qquad Q_p = 992{,}6 \text{ Cal.}_{15°}$$

15. *1-Methylcyclohexan-trans-1,2-diol.*[2])

1-Methylcyclohexen-(1) wurde in das Oxyd (Siedep.$_{755}$ = 137,9 bis 138,3°) übergeführt. Ausbeute etwa 63 Proc.

Die bei 135—140° siedende Oxydfraktion wurde wieder in derselben Weise mit fast quantitativer Ausbeute verseift. Das rohe Diol wurde durch Krystallisation aus Toluol gereinigt. Schmelzp. (83,0°) 84,0—85,0°, nach Nametkin und Jarzeff[5]) oder Böeseken und Maan[2]) 84°.

Für die Verbrennungen dienten zwei, je dreimal aus Toluol umkrystallisierte Präparate (Nr. 80, 81 bzw. 82, 83, 84). Für die Ver-

[1]) a. a. O.

[2]) Vgl. Böeseken und Maan, B. 56, 2409 (1923).

[3]) Vgl. auch hier wieder die Dissertation des Herrn Maan, S. 64.

[4]) Vgl. für die Beschreibung dieses Kaliumsalzes die Dissertation des Herrn Maan, S. 64—65 und 88—90.

[5]) B. 56, 1804 (1923).

Digitized by Google

brennungen Nr. 85, 86 wurde das letztgenannte Präparat noch einma aus Toluol umgelöst.

Die beiden 1-Methylcyclohexan-1,2-diole und auch, jedoch in nicht so starkem Maße, die Cyclohexan-1,2-diole halten ziemlich hartnäckig Toluol fest. Alle Präparate dieser Substanzen wurden deshalb vor der Bestimmung der Verbrennungswärme sorgfältig pulverisiert und einige Stunden im Vakuum auf etwa 60° erhitzt; das Pulverisieren und Trocknen wurde mehrere Male wiederholt und selbstverständlich so lange, bis die Verbrennungswärme eines Präparats sich als völlig konstant erwies. Betreffs der Ursache dieser Erscheinung besteht noch keine Sicherheit. Wir glauben Hinweise dafür zu haben, daß diese Diole mit Toluol sehr lose Verbindungen eingehen; jedoch muß auch die Möglichkeit offen gelassen werden, daß die Kristalle Toluol einschließen.

Die Verbrennung von all diesen sehr fein pulverisierten Präparaten erfolgte wieder immer nach Methode *D*.

$$Q_v = \mathbf{993{,}6}\ \text{Cal.}_{15^0} \qquad Q_p = \mathbf{995{,}1}\ \text{Cal.}_{15^0}$$

16. *1-Phenylcyclohexan-cis-1,2-diol.*

Die Oxydation von 1-Phenylcyclohexen-(1) (Siedep.$_{760}$ 251 bis 253°) mit Kaliumpermanganat in der bekannten Weise liefert cis-Diol, jedoch mit geringer Ausbeute. Für die Darstellung dieser Substanz wurde hier deshalb ein anderer, und zwar der folgende Weg eingeschlagen.

Während z. B. Cyclohexen- und 1-Methylcyclohexen-1,2-oxyd bei der Verseifung mit verdünnter Säure bei Zimmertemperatur trans-Diol in praktisch reinem Zustande liefern, entsteht bei der entsprechenden Verseifung von 1-Phenylcyclohexen-1,2-oxyd ein Gemisch von trans- und cis-Diol etwa in dem Verhältnis 2 : 3[1]); mit der Erklärung dieser typischen Differenz wollen wir uns hier nicht beschäftigen. Ein derartiges Gemisch läßt sich nun leicht in die beiden Komponenten zerlegen.

1-Phenylcyclohexen-(1) wurde in der üblichen Weise in das Oxyd übergeführt. Siedep.$_{28}$ 150—152°. Ausbeute etwa 90 Proc.

Dieses Oxyd wurde verseift durch mehrstündiges Schütteln mit dem 10fachen Volumen 0,05 n-Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Die gebildeten Diole wurden in Chloroform aufgenommen. Aus dem nach Abdampfen des Chloroforms zurückbleibenden Gemisch wurde das cis-Diol in der bekannten Weise in der Form seiner flüssigen Acetonverbindung (Siedep.$_{18}$ 155—157°) isoliert.

Diese Acetonverbindung wurde durch $^1/_2$stündiges Kochen mit 0,01 n-wäßrig-alkoholischer Salzsäure verseift. Diese Art der Verseifung

[1]) Nametkin und Ivanoff [B. 56, 1805 (1923)] haben dieses Oxyd durch 6stündiges Erhitzen mit Wasser auf 110° verseift und hierbei *nur das cis-Diol* isolieren können; es hängt dies auch mit der Lage des Gleichgewichts zwischen cis- und trans-Diol zusammen. Vgl. Anm. 1, Seite 233.

Digitized by Google

war hier wieder möglich (vgl. S. 228), da sich herausstellte, daß bei der Siedetemperatur das Gleichgewicht zwischen den cis-trans-isomeren Diolen in diesem Fall stark nach der Seite des cis-Diols liegt.[1]) Das in der üblichen Weise isolierte cis-Diol wurde durch Krystallisation aus Chloroform-Petroläther gereinigt. Schmelzp. 95,5—96,0°, nach Nametkin und Ivanoff[2]) 95°.

Mit einem auf diese Weise erhaltenen Präparat wurden die Verbrennungen Nr. 87, 88, 89 ausgeführt. Für die Verbrennungen Nr. 90, 91, 92 bzw. 93 wurde noch ein- bzw. zweimal aus Chloroform–Petroläther umkrystallisiert.

$Q_v = \mathbf{1561{,}4}$ Cal.$_{15°}$ $\qquad Q_p = \mathbf{1563{,}1}$ Cal.$_{15°}$

17. *1-Phenylcyclohexan-trans-1,2-diol.*

Nachdem aus dem soeben genannten Diolgemisch das cis-Diol in der Form seiner Acetonverbindung durch Abdestillieren hiervon im Wasserdampfstrom entfernt war, blieb im Destillationskolben rohes trans-Diol zurück. Dieses wurde wieder durch Extraktion mit Chloroform gewonnen. Das Rohprodukt wurde durch wiederholte Krystallisation aus Chloroform–Petroläther gereinigt. Schmelzp. 99,0—99,5°.

Berechnet auf 1-Phenylcyclohexen-(1) war die Ausbeute an cis-Diol etwa 40 Proc. und an trans-Diol etwa 30 Proc.

Mit einem auf diese Weise erhaltenen Präparat wurden die Verbrennungen Nr. 94, 95, 96 ausgeführt. Der Rest diente nach erneuter Krystallisation aus Chloroform–Petroläther für die Verbrennungen Nr. 97, 98, 99.

Beide 1-Phenylcyclohexan-1,2-diole, besonders das cis-Isomer, bilden voluminöse feine Krystallnadeln, die nur durch Anwendung unsrer Paraffinölmethode (Methode *D*) gute Resultate bei der Verbrennung lieferten.

$Q_v = \mathbf{1562{,}3}$ Cal.$_{15°}$ $\qquad Q_p = \mathbf{1564{,}0}$ Cal.$_{15°}$

§ 4. Verbrennungswärmetabellen.

Die hier folgenden Tabellen geben die nötigen Einzelheiten betreffs der Bestimmungen der Verbrennungswärmen; ihre Einrichtung ist die bei unseren Arbeiten immer gebräuchliche. Für jedes Resultat ist die größte und die mittlere Abweichung von dem Mittelwert (G. A. M. bzw. M. A. M.) angegeben worden. Die Hilfssubstanz ist in allen Fällen Paraffinöl. Die großen Buchstaben, die hinter die

[1]) Vgl. Maan, Dissertation, Delft 1928, S. 68—69 und 72—74.
[2]) a. a. O.

Digitized by Google

Namen der Substanzen in Klammer gesetzt sind, bezeichnen die bei den Verbrennungen benutzte Methode.[1])

Cyclopentan-cis-1,2-diol [*E*].

Nr.	Subst. in g (Luft)	Hilfssubst. in g (Luft)	Totale Korrekt. in cal.$_{15^0}$	Endtemperatur	Beob. Temp.-Erhöhung	Korrekt. f. Strahlung usw.	Korrig. Temp. Erhg. × Gradwert	Wärmekapazität in cal.$_{15^0}$	Verbrennungsw. pro g (Luft) in cal.$_{15^0}$
1	0,57550	0,09105	1056,0	21,0°	1,6165°	0,0060°	1,6320°	3052,1	6820,0
2	0,56065	0,09330	1076,7	21,0	1,5835	65	1,6025	3052,1	6814,4
3	0,61325	0,08220	956,8	21,1	1,6620	60	1,6830	3052,1	6816,1
4	0,56275	0,08895	1026,8	21,0	1,5735	45	1,5925	3052,1	6812,1
5	0,58100	0,08650	1003,5	21,0	1,6060	55	1,6260	3052,1	6814,6
			Mittel:	21,0°					**6815,4**

G. A. M.: 4,6 cal. = *0,70*‰ M. A. M.: 1,3 cal. = *0,20*‰

Cyclopentan-trans-1,2-diol [*E*].

6	0,59340	0,08410	972,3	21,05°	1,6200°	0,0055°	1,6400°	3052,1	6796,5
7	0,57075	0,09330	1078,6	21,0	1,6035	65	1,6245	3052,1	6797,0
8	0,55915	0,09460	1090,6	20,95	1,5825	55	1,6025	3052,1	6796,5
9	0,57405	0,08285	958,9	20,95	1,5720	60	1,5925	3052,1	6796,4
			Mittel:	21,0°					**6796,6**

G. A. M.: 0,4 cal. = *0,05*‰ M. A. M.: *0,1* cal.

1-Methylcyclopentan-cis-1,2-diol (flüss.) [*E*].

10	0,50765	0,10485	1197,8	21,0 °	1,5840°	0,0065°	1,6045°	3054,0	7293,0
11	0,52150	0,08900	1021,2	20,9	1,5605	60	1,5805	3054,0	7297,8
12	0,51045	0,09540	1101,9	20,95	1,5620	45	1,5805	3054,0	7297,5
13	0,53590	0,08135	946,7	20,95	1,5720	45	1,5910	3054,0	7300,2
			Mittel:	20,95°					**7297,1**

G. A. M.: 4,1. cal = *0,55*‰ M. A. M.: 1,5 cal. = *0,20*‰

1-Methylcyclopentan-trans-1,2-diol [*D*].

14	0,52770	0,08575	967,3	21,0 °	1,5535°	0,0075°	1,5750°	3053,3	7279,4
15	0,53610	0,08180	924,7	20,95	1,5605	60	1,5805	3053,3	7276,4
16	0,53610	0,08505	961,2	21,0	1,5720	60	1,5925	3053,3	7276,3
17	0,54150	0,07530	853,3	20,95	1,5490	70	1,5700	3053,3	7275,7
18	0,53845	0,07490	851,7	20,95	1,5420	70	1,5625	3053,3	7278,4
			Mittel:	20,95°					**7277,2**

G. A. M.: 2,2 cal. = *0,30*‰ M. A. M.: 0,7 cal. = *0,10*‰

[1]) Vgl. Verkade, Coops und Hartman, R. 44, 206 (1925); Verkade und Coops, a. a. O., 45, 545 (1926).

Digitized by Google

1-Phenylcyclopentan-cis-1,2-diol [*D*].

19	0,48155	0,08345	942,9	20,9 °	1,5400°	0,0060°	1,5600°	3053,2	7932,8
20	0,48880	0,08440	951,8	20,95	1,5615	70	1,5825	3053,2	7937,5
21	0,48120	0,08545	964,9	21,0	1,5460	70	1,5670	3053,2	7937,3
22	0,48005	0,08560	969,1	21,0	1,5450	65	1,5655	3053,2	7935,3
23	0,49155	0,08550	963,2	21,0	1,5720	75	1,5935	3053,2	7938,0
				Mittel: 20,95°					**7936,2**

G. A. M.: 3,4 cal. = *0,45*‰ M. A. M.: 1,0 cal. = *0,15*‰

Hydrinden-cis-1,2-diol [*D*].

24	0,46625	0,09000	1036,9	20,95°	1,5695°	0,0045°	1,5880°	2800,9	7315,5
25	0,47000	0,08870	1018,9	21,05	1,5710	60	1,5915	2800,9	7316,9
26	0,46525	0,08650	984,0	20,9	1,5465	65	1,5670	2800,9	7318,5
27	0,46835	0,09420	1070,6	21,05	1,5855	60	1,6060	2800,9	7318,2
28	0,46515	0,08905	1014,2	21,0	1,5575	50	1,5770	2800,9	7315,6
				Mittel: 21,0°					**7316,9**

G. A. M.: 1,6 cal. = *0,20*‰. M. A. M.: 0,6 cal. = *0,10*‰.

lab. Hydrinden-cis-1,2-diol [*D*].

29	0,53225	0,08665	980,4	21,05°	1,5760°	0,0070°	1,5975°	3053,2	7322,1
30	0,52585	0,08400	950,2	21,0	1,5515	70	1,5730	3053,2	7325,8
				Mittel: 21,05°					**7324,0**

31	0,51860	0,08900	1004,3	20,95°	1,5510°	0,0070°	1,5720°	3053,2	7318,2

Hydrinden-trans-1,2-diol [*A*].

32	0,59465	—	33,7	21,05°	1,5435°	0,0055°	1,5630°	2801,0	7305,3
33	0,59485	—	38,0	20,95	1,5470	40	1,5650	2801,0	7305,1
34	0,60070	—	32,6	21,0	1,5590	50	1,5780	2801,0	7303,7
35	0,60595	—	33,7	21,1	1,5725	60	1,5925	2801,0	7305,8
36	0,59990	—	30,0	20,95	1,5555	60	1,5755	2801,0	7306,4
				Mittel: 21,0°					**7305,3**

G. A. M.: 1,6 cal. = *0,20*‰. M. A. M.: 0,4 cal. = *0,05*‰.

1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-cis-1,2-diol [*D*].

37	0,44430	0,08995	1023,3	21,05°	1,5545°	0,0060°	1,5745°	2801,0	7623,0
38	0,43720	0,09110	1038,2	21,0	1,5415	45	1,5600	2801,0	7620,0
39	0,43615	0,09025	1023,0	20,95	1,5335	45	1,5515	2801,0	7618,2
40	0,43935	0,09265	1058,7	20,95	1,5530	60	1,5730	2801,0	7618,9
41	0,42740	0,13550	1526,8	20,95	1,5480	55	1,5675	3051,3	7618,8
				Mittel: 21,0°					**7619,8**

G. A. M.: 3,2 cal. = *0,40*‰. M. A. M.: 0,9 cal. = *0,10*‰.

Digitized by Google.

1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-trans-1,2-diol [*D*].

42	0,44320	0,08990	1028,9	21,05°	1,5500°	0,0080°	1,5720°	2801,0	7613,8
43	0,44275	0,08970	1026,4	21,05	1,5505	55	1,5695	2801,0	7610,7
44	0,43875	0,09015	1027,1	20,95	1,5405	45	1,5585	2801,0	7610,4
45	0,44915	0,09000	1030,8	21,05	1,5705	35	1,5885	2801,0	7611,0
46	0,43835	0,09210	1048,2	21,0	1,5465	55	1,5655	2801,0	7612,0
			Mittel:	21,0°					**7611,6**

G. A. M.: 2,2 cal. = *0,30*‰. M. A. M.: 0,6 cal. = *0,10*‰.

1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-cis-2,3-diol [*D*].

47	0,49545	0,08960	1023,3	21,05°	1,5505°	0,0075°	1,5725°	3051,3	7618,9
48	0,42725	0,13220	1496,8	21,0	1,5390	50	1,5580	3051,3	7623,6
49	0,42585	0,13320	1505,3	20,95	1,5365	60	1,5565	3051,3	7617,8
50	0,42875	0,13270	1498,4	20,95	1,5410	75	1,5620	3051,3	7621,5
51	0,42530	0,13490	1521,4	21,05	1,5425	40	1,5605	3051,3	7618,3
52	0,42145	0,13595	1535,2	21,1	1,5355	60	1,5555	3051,3	7619,1
			Mittel:	21,0°					**7619,9**

G. A. M.: 3,7 cal. = *0,50*‰. M. A. M.: 0,9 cal. = *0,10*‰.

1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-trans-2,3-diol [*A*].

53	0,56480	—	28,6	21,0°	1,5255°	0,0065°	1,5455°	2801,0	7613,9
54	0,55895	—	33,8	20,9	1,5100	70	1,5305	2801,0	7609,4
55	0,57405	—	30,8	21,1	1,5535	35	1,5710	2801,0	7612,0
56	0,56595	—	31,1	20,9	1,5310	45	1,5495	2801,0	7613,8
57	0,57740	—	31,5	21,1	1,5605	55	1,5800	2801,0	7610,3
			Mittel:	21,0°					**7611,9**

G. A. M.: 2,5 cal. = *0,30*‰. M. A. M.: 0,9 cal. = *0,10*‰.

1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin-(cis + trans)-2,3-diol [*D*].

58	0,47395	0,09255	1054,7	21,0 °	1,5070°	0,0065°	1,5270°	3051,3	7605,9
59	0,47620	0,09225	1050,1	20,95	1,5110	70	1,5315	3051,3	7608,3
60	0,48280	0,09330	1062,0	21,0	1,5320	65	1,5520	3051,3	7609,5
61	0,52345	0,09245	1053,2	21,0	1,6290	60	1,6500	3051,3	7606,5
62	0,47890	0,09205	1048,8	21,05	1,5185	60	1,5380	3051,3	7609,4
			Mittel:	21,0°					**7607,9**

G. A. M.: 2,0 cal. = *0,30*‰. M. A. M.: 0,7 cal. = *0,10*‰.

Cyclohexan-cis-1,2-diol [*D*].

63	0,51840	0,09235	1053,6	20,95°	1,5555°	0,0060°	1,5760°	3051,5	7244,4
64	0,52160	0,09225	1052,9	21,0	1,5630	65	1,5835	3051,5	7245,4
65	0,52085	0,09030	1034,9	21,0	1,5565	55	1,5760	3051,5	7246,0
66	0,51705	0,09265	1058,1	20,95	1,5535	65	1,5740	3051,5	7243,0
67	0,52585	0,12045	1365,5	21,1	1,6745	65	1,6960	3051,5	7244,9
68	0,51940	0,09385	1069,9	21,0	1,5640	60	1,5840	3051,5	7246,2
			Mittel:	21,0°					**7245,0**

G. A. M.: 2,0 cal. = *0,30*‰. M. A. M.: 0,5 cal. = *0,05*‰.

Digitized by Google

Cyclohexan-trans-1,2-diol [*D*].

69	0,52325	0,09115	1042,0	20,95°	1,5665°	0,0045°	1,5850°	3051,5	7252,1
70	0,52170	0,09110	1041,0	21,05	1,5590	80	1,5810	3051,5	7252,4
71	0,52370	0,09165	1048,9	21,0	1,5680	65	1,5885	3051,5	7252,9
72	0,51850	0,09260	1060,0	20,95	1,5600	60	1,5800	3051,5	7254,1
73	0,51965	0,09450	1082,3	20,95	1,5685	75	1,5900	3051,5	7254,4
74	0,52595	0,09305	1063,0	21,0	1,5785	60	1,5990	3051,5	7256,3
				Mittel:	21,0°				**7253,7**

G. A. M.: 2,6 cal. = *0,35*‰. M. A.M.: 0,6 cal. = *0,10*‰.

1-Methylcyclohexan-cis-1,2-diol [*D*].

75	0,48510	0,09115	1039,0	21,0°	1,5325°	0,0060°	1,5525°	3051,4	7624,2
76	0,48315	0,09315	1065,8	21,0	1,5355	70	1,5560	3051,4	7621,0
77	0,49620	0,09470	1080,8	21,1	1,5740	60	1,5945	3051,4	7627,1
78	0,48670	0,09175	1043,5	21,0	1,5380	65	1,5585	3051,4	7626,5
79	0,51460	0,07190	822,4	21,1	1,5345	70	1,5550	3051,4	7622,4
				Mittel:	21,05°				**7624,2**

G. A. M.: 3,2 cal. = *0,40*‰. M. A. M.: 1,2 cal. = *0,15*‰.

1-Methylcyclohexan-trans-1,2-diol [*D*].

80	0,49235	0,09640	1097,7	20,95°	1,5730°	0,0060°	1,5930°	3051,4	7643,0
81	0,50040	0,08145	932,2	20,95	1,5390	60	1,5590	3051,4	7643,5
82	0,50530	0,08445	964,1	21,1	1,5615	65	1,5820	3051,4	7645,1
83	0,49450	0,08925	1017,4	21,0	1,5530	50	1,5720	3051,4	7642,8
84	0,49805	0,09010	1026,9	21,05	1,5615	85	1,5840	3051,4	7643,1
85	0,50655	0,08025	921,9	21,0	1,5520	45	1,5705	3051,4	7640,7
86	0,50360	0,08500	974,8	21,05	1,5615	55	1,5810	3051,4	7642,9
				Mittel:	21,0°				**7643,0**

G. A. M.: 2,3 cal. = *0,30*‰. M. A. M.: 0,5 cal. = *0,05*‰.

1-Phenylcyclohexan-cis-1,2-diol [bei 87 *A*, sonst *D*].

87	0,57450	—	26,3	21,0 °	1,5215°	0,0050°	1,5405°	3050,5	8133,7
88	0,45690	0,09000	1031,8	21,0	1,5350	65	1,5555	3051,3	8129,5
89	0,45425	0,08940	1027,2	21,0	1,5275	60	1,5475	3051,3	8133,5
90	0,45775	0,08950	1027,8	21,05	1,5375	55	1,5570	3051,3	8133,2
91	0,45605	0,08750	1006,2	21,05	1,5260	55	1,5455	3051,3	8134,0
92	0,45980	0,09350	1070,1	21,1	1,5580	40	1,5760	3051,3	8131,6
93	0,45740	0,09165	1054,2	21,0	1,5455	45	1,5640	3051,3	8128,5
				Mittel:	21,05°				**8132,0**

G. A. M.: 3,5 cal. = *0,45*‰. M. A. M.: 0,8 cal. = *0,10*‰.

1-Phenylcyclohexan-trans-1,2-diol [*D*].

94	0,46250	0,08880	1020,9	21,0°	1,5480°	0,0060°	1,5680°	3051,3	8137,2
95	0,45980	0,08820	1014,9	21,0	1,5405	40	1,5585	3051,3	8135,5
96	0,45560	0,10215	1170,1	21,2	1,5765	80	1,5985	3051,3	8137,4
97	0,45460	0,08945	1025,7	21,0	1,5300	40	1,5480	3051,3	8133,7
98	0,46605	0,08925	1023,7	21,2	1,5590	55	1,5785	3051,3	8138,1
99	0,45175	0,09070	1040,0	21,05	1,5365	55	1,5455	3051,3	8137,0
				Mittel:	21,05°				**8136,5**

G. A. M.: 2,8 cal. = *0,35*‰. M. A. M.: 0,6 cal. = *0,05*‰.

Digitized by Google

§ 5. Einige Bemerkungen über die Konfiguration der untersuchten Diole.

Ganz kurz sei hier noch die Konfiguration der in § 3 besprochenen Diole behandelt. Dies ist deshalb notwendig, weil nicht nur in der älteren Literatur (z. B. von Brunel[1]) für die Cyclohexan-1,2-diole, von Leroux[2]) für die Tetrahydronaphtalin-2,3-diole), sondern auch in neuerer Zeit (z. B. von Nametkin und Jarzeff[3]) für die 1-Methylcyclohexan-1,2-diole) den beiden Isomeren immer wieder die unrichtige Konfiguration zuerteilt wurde.

a) *Von Cyclopentan abgeleitete Diole.* Von den beiden Cyclopentan-1,2-diolen ist die stereochemische Konfiguration mit vollkommener Sicherheit bekannt; es gelang nämlich van Loon[4]) zu zeigen, daß das höchstschmelzende Diol in optische Antipoden spaltbar und daher das trans-Isomere ist. Diese Diole haben nun die folgende Reihe von Merkmalen:

1. Das cis-Diol hat einen niedrigeren Erstarrungspunkt als das trans-Diol.

2. Das cis-Diol entsteht aus Cyclopenten durch Oxydation mit Permanganat; das trans-Diol durch saure Verseifung des Cyclopentenoxyds.

3. Das cis-Diol bildet eine Acetonverbindung; das trans-Isomere nicht.[5])

4. Das cis-Diol bildet mit Borsäure in Gegenwart überschüssiger Kalilauge ein krystallinisches Komplexsalz; das trans-Diol nicht.[6])

5. Zusatz von cis-Diol zu einer wäßrigen Borsäurelösung steigert das elektrische Leitvermögen derselben erheblich; Zusatz von trans-Diol erniedrigt es etwas.[7])

Den beiden 1-Methylcyclopentan-1,2-diolen und dem einen von uns untersuchten 1-Phenylcyclopentan-1,2-diol konnte nun auf sehr befriedigende Weise aus Analogiegründen, nämlich indem untersucht wurde, wie diese Substanzen hin-

---

[1]) A. ch. (8) **6**, 219, 245 (1905). [2]) A. ch. (8) **21**, 513 (1910).
[3]) B. **56**, 1804 (1923). [4]) Dissertation, Delft 1919, S. 46—49.
[5]) van Loon, a. a. O., S. 58.
[6]) Hermans, Z. a. Ch. **142**, 105 (1925).
[7]) van Loon, a. a. O., S. 54.

Digitized by Google

sichtlich obengenannter (bisweilen je nach den Umständen etwas abgeänderter) Merkmale sich verhielten, die in § 3 angegebene Konfiguration zuerteilt werden. Für Einzelheiten sei hier auf die Dissertation des Herrn Maan verwiesen.[1])

b) *Von Cyclohexan abgeleitete Diole.* Von den beiden Cyclohexan-1,2-diolen ist das höchstschmelzende von Derx[2]) gespalten worden und deshalb das trans-Isomere. Diese Diole besitzen folgende Merkmale:

1. Das cis-Diol hat einen niedrigeren Schmelzpunkt als das trans-Diol.

2.
3.[3])
4.[4])
} Wie bei den Cyclopentandiolen.

Auch den beiden 1-Methyl- und 1-Phenylcyclohexan-1,2-diolen konnte wieder auf sehr befriedigende Weise aus Analogiegründen die in § 3 angegebene Konfiguration zuerkannt werden. Auch für die diesbezüglichen Untersuchungen sei auf die Dissertation des Herrn Maan verwiesen.[1])

c) *Von 1,2,3,4-Tetrahydronaphtalin und Hydrinden abgeleitete Diole.* Nur von den Tetrahydronaphtalin-2,3-diolen ist eins der beiden Isomeren nicht in optische Antipoden spaltbar und deshalb die Konfiguration vollkommen unzweideutig zu bestimmen. Die betreffende Untersuchung ist jedoch noch nicht ausgeführt worden.

Für die Festlegung der Konfiguration all dieser Diole war man also ausschließlich auf Analogien zwischen den Eigenschaften dieser Substanzen und denen der beiden Cyclopentan-1,2-diole angewiesen. Durch die Untersuchungen von Böeseken und seinen Mitarbeitern ist dies auf sehr befriedigende Weise geschehen; auf die betreffende Literatur sei hier verwiesen.[5])

---

[1]) Ein Teil der diesbezüglichen Ergebnisse ist bereits von Böeseken anderweitig mitgeteilt worden [R. **47**, 683 (1928)].

[2]) R. **41**, 333 (1922). [3]) Derx, a. a. O., S. 318, 331.

[4]) Hermans, Z. a. Ch. **142**, 104 (1925); Böeseken und van Giffen, R. **39**, 183 (1920).

[5]) van Loon, Dissertation, Delft 1919; Derx, R. **41**, 312 (1922); Hermans, Z. a. Ch. **142**, 106—107 usw.

Digitized by Google

[Mitteilungen aus dem Laboratorium für medizinische Chemie in Wien.]

Untersuchungen über einige Heterocyclen und deren Tautomeriefähigkeit;

von *Emil Fromm* † und *Regine Kapeller-Adler*,

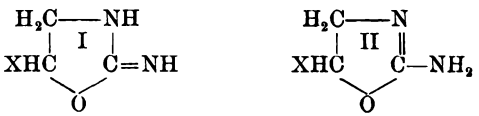
gemeinsam mit W. Friedenthal, L. Stangel, J. Edlitz, E. Braumann und J. Nussbaum.

(Eingegangen am 2. Oktober 1928.)

Die im folgenden zu schildernden Untersuchungen wurden ausgeführt, um die bei den Amido-oxazolinen früher beobachtete Erscheinung der Tautomerie, bzw. der Desmotropie[1]) einem genauen Studium zu unterwerfen. Die Betrachtungen sollten auf verschiedene, teils aus der Literatur her bekannte, teils neue, zu diesem Zweck hergestellte, heterocyklischen Systemen angehörende Stoffe ausgedehnt werden.

I.

Nach Fromm, Hahn und Leipert[2]) reagieren Amido-oxazoline im Sinne zweier tautomerer Formen I und II



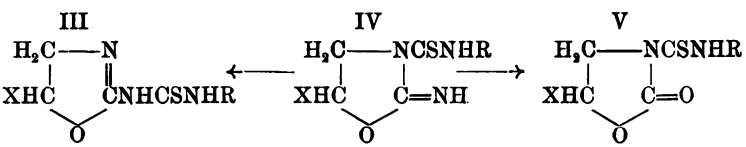
X = H, CH_2Cl, CH_3, $CH_2SC_7H_7$

Auf Grund der Ergebnisse der Acylierungsversuche, besonders aber der Senföleinwirkung sind sie als Imido-oxazolidin (I) und μ-Amido-oxazolin (II) zu bezeichnen. Es ist hervorzuheben, daß Stoffe der Form I gegen verdünnte Schwefelsäure unbeständig sind und unter Ammoniakabspaltung Oxoverbindungen liefern, welcher Umstand für die Konstitutionsermittlung der Oxazolinderivate und Abkömmlinge ähnlicher Ringsysteme praktische Bedeutung besitzt.

[1]) A. 447, 270 (1926). [2]) Ebenda.

Digitized by Google

Die Amido-oxazoline geben mit Senfölen, entsprechend den Temperaturbedingungen, je einen tief- und einen hochschmelzenden Sulfoharnstoff von der gleichen molaren Zusammensetzung. Der tiefschmelzende Stoff geht beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt in den tautomeren, höherschmelzenden über, eine Reaktion die nicht umkehrbar ist. Von diesen desmotropen Sulfoharnstoffen wurde der tieferschmelzende Imido-oxazolidin-sulfoharnstoff als Abkömmling eines sekundären Amins (vgl. IV), das höherschmelzende Isomere, der Amido-oxazolin-sulfoharnstoff, als solcher eines primären Amins (vgl. III) aufgefaßt. — Diese Annahme fand eine Stütze in der Beobachtung, daß der tiefschmelzende Oxazolinyl-sulfoharnstoff mit verdünnter Schwefelsäure unter Ammoniakverlust ein Oxazolidonderivat (V) liefert. Dem Verhalten der Sulfoharnstoffe kann durch folgende Formelbilder Rechnung getragen werden:



R = Allyl oder Phenyl,
X = H, CH_2Cl, CH_3, $CH_2SC_7H_7$.

Allgemein konnte man annehmen, daß ringförmige Verbindungen mit der Gruppe —C:(NH)—NH— Tautomerisierungsneigung aufweisen würden, was mit Hilfe der Senföl-Reaktion geprüft wurde.

Über das 2-μ-Amido-5-methyl-oxazolin und dessen Abkömmlinge.

(Mit W. Friedenthal.)

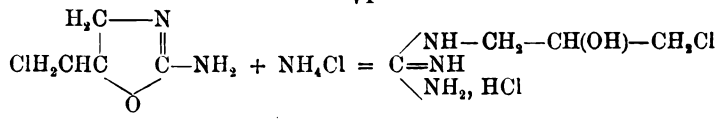
Durch Einwirkung von Salmiak auf Chlormethyl-oxazolin haben Fromm und Pirk[1]) einen Stoff erhalten, dessen Benzoylierungsprodukt sie als ein 2-μ-Amido-5-amidomethyl-imidazolin-tetrabenzoat beschreiben. Neue Untersuchungen, veranlaßt durch die schwankenden Analysenresultate, zeigten, daß dieses Benzoat, welches bisher für chlorfrei gehalten wurde, chlorhaltig ist und ein Derivat eines ganz anderen Stoffes darstellt. Es vollzieht sich nämlich zwischen Chlormethyl-oxazolin und

[1]) Ann. 442, 130 (1925).

Digitized by Google

Salmiak, nicht, wie irrtümlich angenommen wurde, ein Substitutionsvorgang, sondern es erfolgt eine Additionsreaktion unter Bildung des Chlorhydrats einer Base, die zunächst als das 2-μ-Diamido-5-chlormethyloxazolidin aufgefaßt wurde. Fromm, Fantl und Fisch[1]) gelang es zu beweisen, daß Oxazolinringe durch Einwirkung von Salmiak aufgesprengt werden, wobei Stoffe mit offener Kette, Guanidinoalkohole, entstehen. Somit wäre die Reaktionsgleichung für Chlormethyl-oxazolin und Salmiak folgendermaßen zu formulieren:

VI

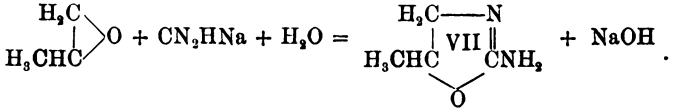


und das Reaktionsprodukt als Guanidino-chlorisopropylalkohol-chlorhydrat VI anzusprechen.

Das Tribenzoat dieses Stoffes ist die von Fromm und Pirk als das oben erwähnte Tetrabenzoat irrtümlich beschriebene Verbindung.

Freies Ammoniak wirkt, wie es sich aus der vorliegenden Arbeit ergeben hat, auf das Chlormethyl-oxazolin lediglich unter Substitution ein. Durch Austausch des Chlors gegen das Aminoradikal entsteht das 2-μ-Amido-5-amidomethyl-oxazolin. Ferner wurden vom Chlormethyloxazolin ein Monobenzolsulfonat und ein Benzolsulfonatbenzoat, beide gegen verdünnte Schwefelsäure unbeständig, also Imido-oxazolidin-Abkömmlinge, dargestellt.

Analog dem von Fromm und Leipert[2]) mit Senföl in Reaktion gebrachten Chlormethyl-oxazolin verliefen die Umsetzungen mit dem 2-μ-Amido-5-methyloxazolin. Auch hier wurden die von den tautomeren Formen entsprechend I und II zu erwartenden Sulfoharnstoffe (analog III und IV) erhalten. Die obige Base (VII) wurde durch sinngemäße Übertragung der von Fromm und Honold[3]) aufgefundenen Synthese auf Propylenoxyd und Cyanamidnatrium gewonnen.



Im Gegensatz zu den Amido-oxazolinen, die mit Senfölen zwei tautomere Sulfoharnstoffe liefern, konnten, wie aus verschiedenen Lite-

[1]) Noch unveröffentlichte Arbeit.
[2]) a. a. O. [3]) B. 55, 902 (1922).

Digitized by Google

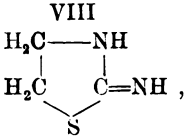
raturangaben hervorgeht[1]), die den Amido-oxazolinen analog gebauten Amido-thiazoline und die Amido-thiazole mit Senfölen nicht in Reaktion gebracht werden. Dies konnte den Anschein erwecken, als ob im Molekül anwesender Schwefel dem Zustandekommen der Senfölreaktion hinderlich sei. Zwecks Beleuchtung dieser Frage wurde aus dem 2-μ-Amido-chlormethyl-oxazolin durch Ersatz des Halogens durch eine Thiobenzylgruppe das 2-μ-Amido-5-thiobenzyl-methyl-oxazolin neu dargestellt. Ein mit diesem Stoff entsprechend ausgeführter Senfölversuch führte jedoch zur Bildung zweier desmotroper Sulfoharnstoffe, die auf Grund ihrer Eigenschaften vollkommen in eine Paralelle mit den übrigen tautomerisierenden Oxazolin-sulfoharnstoffen zu setzen sind. Da aber in dem beschriebenen Fall das Schwefelatom nur in der Seitenkette und nicht in Ringbindung anwesend war, war immerhin nicht auszuschließen, daß Verbindungen, bei denen der Schwefel an der Ringbildung beteiligt ist, Senfölen gegenüber ein ganz anderes Verhalten an den Tag legen würden.

Über Amido-thiazoline, Amido-thiazole und Amido-oxazole.

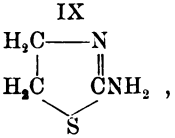
(Mit L. Stangel und J. Edlitz.)

Gabriel[2]) hat gelegentlich der Untersuchungen über die Einwirkung von Rhodankali auf Bromäthylamin einen Stoff isoliert, den er als Pseudoäthylen-thioharnstoff bezeichnete und für dessen Konstitution er Formel VIII eines Imido-thiazolidins und IX eines Amido-thiazolins in Erwägung zog:

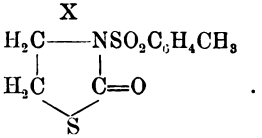
VIII



IX



X



Durch Einwirkung von Jodmethyl gelangte Gabriel zu einem Stoff, den er auf Grund seines Verhaltens gegen Oxydationsmittel von VIII ableitete: $=N.CH_3$ an Stelle von $=NH$. Alle Versuche Gabriels, Abkömmlinge der tautomeren Form IX zu fassen, schlugen jedoch fehl.

Im Verlaufe folgender Untersuchungen gelang es, ein Dibenzoat zu isolieren, das zufolge seiner Beständigkeit

---

[1]) Gabriel, B. 22, 1139 (1889); Hantzsch u. Weber, B. 20, 3118 (1887); Hantzsch u. Traumann, B. 21, 938 (1888).

[2]) a. a. O.

Digitized by Google

gegen verdünnte Schwefelsäure nur als Derivat von IX aufgefaßt werden kann. Das durch Umsetzung mit Toluolsulfochlorid gewonnene Produkt erwies sich hingegen als Imido-thiazolidin-Abkömmling, weil es mit verd. Schwefelsäure Ammoniak abspaltete, wobei die entsprechende Oxoverbindung X entstand.

Entgegen der Behauptung Gabriels reagiert das Amidothiazolin mit Senfölen und es entstehen sogar — ganz wie bei den Amido-oxazolinen — je nach den Temperaturbedingungen je 2 Sulfoharnstoffe von verschiedenen Schmelzpunkten, von denen der tieferschmelzende sich gegen Temperaturerhöhung und Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure als unbeständig erweist. — Diese Thiazolinyl-sulfoharnstoffe erscheinen demnach — denkt man sich den Sauerstoff durch Schwefel ersetzt — entsprechend III und IV, das in der Reaktion mit Schwefelsäure erhaltene Spaltprodukt, der Thiazolidonyl-sulfoharnstoff, entsprechend V gebaut. Fromm, Hahn und Leipert[1]) haben gefunden, daß die tieferschmelzenden Oxazolinyl-sulfoharnstoffe schon bei niedriger Temperatur (40°) in die Komponenten dissoziieren. Molekulargewichtsbestimmungen dieser Stoffe in Phenol ergaben nämlich Werte, die weit unter den für die einfachen ganzen Molekulargewichte errechneten lagen. Diese Spaltung in Basen und Senföle bei etwa 40° konnte übrigens auch in alkoholischer Lösung sogar maßanalytisch verfolgt werden, indem die freigewordenen Basen titriert werden konnten. Mit den höherschmelzenden Sulfoharnstoffen durchgeführte Molekulargewichtsbestimmungen ließen dagegen auf das ganze Molekül schließen.

Die diesbezüglichen, mit den Thiazolinyl-sulfoharnstoffen angestellten Untersuchungen lieferten vollkommen analoge Resultate. Die weit unter allen theoretischen Werten liegenden Molekulargewichte der labilen Sulfoharnstoffe könnte man durch die Hypothese erklären, daß in den betreffenden Fällen keine richtigen Verbindungen zwischen Base und Senföl, sondern Additionsprodukte der beiden

[1]) a. a. O.

Digitized by Google

Komponenten vorliegen, welche erst beim Erhitzen in die stabilen, normalen Sulfoharnstoffe übergehen. Gegen diese Annahme müssen aber folgende Gründe geltend gemacht werden: Die labilen Sulfoharnstoffe reagieren mit verdünnter Schwefelsäure unter Bildung der entsprechenden Oxoverbindungen (V, S statt O). Würden sie lediglich Molekularverbindungen darstellen, so würde die verdünnte Schwefelsäure auf sie unter Spaltung in Base und Senföl einwirken, weil Doppelverbindungen schon in Lösung sehr leicht in ihre Komponenten zerfallen, besonders dann, wenn eine derselben in dem verwendeten Lösungsmittel unlöslich ist.[1]) Es ist aber keineswegs gelungen, aus den tiefschmelzenden Sulfoharnstoffen nach Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure das Senföl zu entfernen. — Ebenso müßte Pikrinsäure die labilen Isomere unter Bildung des Pikrates der Base und unter Freisetzen des Senföles zerlegen können, was nicht der Fall ist.

Wie sich aus der Literatur vielfach ergibt[2]), zerfallen Sulfoharnstoffe sekundärer Amine — und solche liegen auch hier vor — schon bei der Temperatur des kochenden Wassers in die Bestandteile. Da es nicht ausgeschlossen erschien, daß diese Dissoziation bereits bei viel tieferer Temperatur, beispielsweise bei der Schmelztemperatur des Phenols eintritt, wurden auf Vorschlag von Fantl Molekulargewichtsbestimmungen an einigen bekannten Sulfoharnstoffen sekundärer Amine in diesem Lösungsmittel durchgeführt. Während Diäthylallyl- und Dimethylphenylsulfoharnstoff bei 40° noch keine Tendenz zur Dissoziation zeigten, konnte beim *Methyldiphenyl-sulfoharnstoff* schon bei dieser Temperatur eine deutliche Spaltung in die Komponenten beobachtet werden.

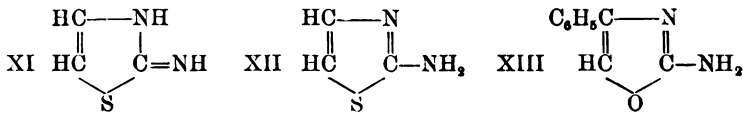
Die Dissoziation in Senföl und Base dürfte eine allgemeine Eigenschaft der Sulfoharnstoffe, insbesondere solcher sekundärer Amine, sein. Für die Dissoziationstemperatur dagegen scheint die Natur der Verbindung bestimmend zu sein.

---

[1]) Pfeiffer, Org. Molekülverbindungen, Stuttgart 1927.
[2]) B. 17, 2090, 3034 (1884).

Digitized by Google

Hantzsch und Traumann[1]) haben aus Thioharnstoffen und Halogenketonen Stoffe dargestellt, die sie als μ-Aminothiazole (XI) oder Thiazylamine (XII) bezeichneten.



Während es ihnen gelungen ist, Abkömmlinge von XI in Gestalt der Mono- und Dialkylderivate herzustellen, scheiterten ihre Versuche, die Form XII durch die beiden Hofmannschen Reaktionen, die Carbylamin- und Senfölprobe, festzulegen. Ihr Auftreten konnten sie nur indirekt durch Diazotierung und Bildung von Thiazolfarbstoffen dartun.

Zum Zwecke des wertvoll erscheinenden Studiums der Tautomerieverhältnisse bei den Aminothiazolen wurden das α-Phenyl-μ-amido-thiazol und das α-Methyl-μ-amido-thiazol nach der Vorschrift von Hantzsch und Traumann dargestellt. Man war vor allem, entsprechend dem Untersuchungsziel, bestrebt, Abkömmlinge beider Formen aufzufinden. Durch Benzoylierung des α-Phenyl-μ-amido-thiazols erhält man ein gegen die Einwirkung verdünnter Schwefelsäure resistentes Monobenzoat, demnach ein Derivat von XII. Ebenso stellt das durch Einwirkung von Toluolsulfochlorid auf Phenylthiazylamin entstehende alkalilösliche Toluolsulfonat einen Abkömmling dieser Form dar, weil nach Hinsberg[2]) nur primäre Amine in Alkalien lösliche Toluolsulfonate liefern. Hiermit stimmt auch die Tatsache der Beständigkeit dieser Verbindung gegen verdünnte Schwefelsäure überein. Schließlich wurde auch ein Benzalderivat, das natürlich nur von XII abgeleitet werden kann, isoliert.

Das ebenfalls nach Hantzsch und Traumann dargestellte Methylthiazylamin gibt ein gegen verdünnte Schwefelsäure beständiges Dibenzoat.

---

[1]) A. **249**, 31 (1888); B. **21**, 938 (1888).
[2]) B. **23**, 2962 (1890).

Digitized by Google

Entgegengesetzt der Meinung von Hantzsch und Traumann reagieren zwar die Thiazylamine mit Senfölen, es entstehen aber auch hierbei nicht, wie früher, zwei desmotrope Sulfoharnstoffe, sondern es wird ein einziger, gegen verdünnte Schwefelsäure beständiger, von XII abzuleitender, gebildet. Aus diesen Senfölversuchen ergibt sich, daß zum Unterschied von den leicht tautomerisierenden Amino-oxazolinen und Thiazolinen die Thiazole entweder fast ausschließlich nur in der einen der beiden möglichen, tautomeren Formen vorkommen oder doch wenigstens die eine der beiden so stark bevorzugen, daß die andere nicht beobachtet werden kann. Die Ursache für dieses Verhalten könnte in dem „aromatischen" Charakter des Thiazolrings, durch den die Verschiebung der Doppelbindung erschwert wird, gefunden werden. War dies der Fall, so müßten sich ähnliche Verhältnisse bei den, den Amino-thiazolen vollkommen analog gebauten, *Amino-oxazolen* auffinden lassen. Da solche Stoffe bisher in der Literatur noch nicht beschrieben waren, wurde eine Synthese in dieser Richtung in Angriff genommen. Es gelang auch aus äquimolekularen Mengen von Mononatriumcyanid und Phenacylbromid das α-Phenyl-μ-amido-oxazol XIII, sowie aus diesem ein Monobenzoat und ein Monoacetylprodukt, beide Stoffe Abkömmlinge von XIII, neu herzustellen.

Das Phenylamido-oxazol reagiert nur mit Phenylsenföl unter Bildung eines einzigen Sulfoharnstoffes, dessen Verhalten verdünnter Schwefelsäure gegenüber ihn nur als Derivat von XIII auffassen läßt.

Dies entspricht der oben geäußerten Auffassung.

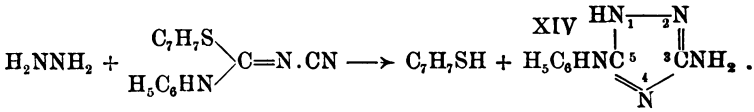
Über Triazol-sulfoharnstoffe.

(In Gemeinschaft mit E. Braumann und J. Nussbaum.)

Das von Fromm und Kayser[1]) und Arndt[2]) beschriebene *3-Amido-5-anilido-triazol* XII wurde auf einem neuen Wege aus Phenyl-ψ-benzylthioharnstoff-cyanid und Hydrazinhydrat in sehr guter Ausbeute gewonnen:

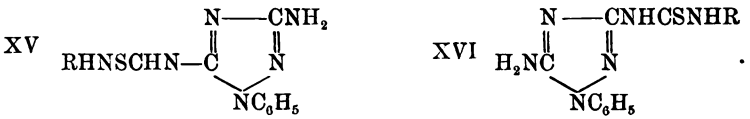
[1]) A. 426,328 (1922). [2]) B. 55, 15 (1922).

Digitized by Google



Auch dieser Stoff setzt sich, ebenso wie sein 1-Phenylderivat[1]), mit beiden Senfölen nur in der Hitze unter Bildung eines gegen verdünnte Schwefelsäure und Erhitzen beständigen Sulfoharnstoffes um. Er kann deswegen nur von der oben angegebenen Form XIV und nicht von einer tautomeren abgeleitet werden.

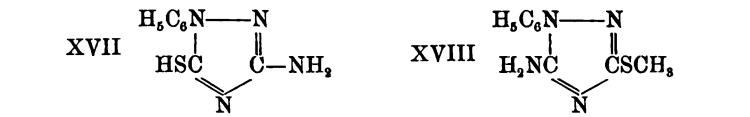
Das von Pellizzari[2]) hergestellte Phenylguanazol liefert ebenfalls sowohl mit Phenyl- als auch mit Allylsenföl einen Monosulfoharnstoff, dem auf Grund seiner Eigenschaften die Konstitution XV oder XVI zukommt.



R = Allyl, Phenyl

Zwischen diesen beiden isomeren Formen konnte nicht entschieden werden, da sämtliche Versuche, das Phenylguanazol zunächst durch Acylierung oder Methylierung festzulegen und die erhaltenen Produkte erst der Senföleinwirkung auszusetzen, fehlschlugen.

Während das 1-Phenyl-3-amido-5-thiotriazol[3]) (XVII) nur mit Phenylsenföl in Reaktion gebracht werden konnte, setzen sich dessen S-Benzyl- und Methylderivat sowohl mit Phenyl- als auch mit Allylsenföl unter Bildung je eines einzigen davon abgeleiteten Sulfoharnstoffes um.



Bei dem isomeren 1-Phenyl-5-amido-3-thiobenzyl-triazol[4]) findet man vollkommen analoge Verhältnisse.

---

[1]) Fromm u. Vetter, A. **356**, 193 (1907).
[2]) G. **21**, 146 (1891).
[3]) A. **348**, 144 (1906).
[4]) A. **355**, 196 (1907).

Digitized by Google

Durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Cyanamido-dithio-kohlensäure-dimethylester konnte das bisher unbekannte *1-Phenyl-5-amido-3-thiomethyltriazol* (XVIII) dargestellt werden. Dieser Stoff reagiert merkwürdigerweise mit Senfölen überhaupt nicht und liefert durch Benzoylieren nach Schotten-Baumann ein Dibenzoat im Gegensatze zum oben erwähnten S-Benzyl-derivat von XVII, von dem nur ein Monobenzoat erhalten werden konnte.

Ebenso setzt sich auffallenderweise das freie Amido-thio-triazol[1]) weder mit Allyl- noch mit Phenylsenföl um, wohl aber sein bisher unbekanntes Benzylderivat, das analog der oben geschilderten Darstellungsmethode von XVIII erhalten werden kann. Mit Allyl- und Phenylsenföl entstehen Sulfoharnstoffe, abgeleitet von XVII.

Auch das von Arndt[2]) aufgefundene *Amido-thiomethyltriazol* konnte mit Senfölen nicht umgesetzt werden.

Mit diesen Ergebnissen wurden die Untersuchungen über die Tautomeriefähigkeit bestimmter heterocyclischer Verbindungen abgeschlossen. Zusammenfassend lassen sich einige allgemeine Gesichtspunkte ableiten. Bei den der Senfölreaktion unterworfenen Stoffen können 3 Gruppen unterschieden werden, wobei betont werden soll, daß Phenylsenföl viel leichter als Allylsenföl einwirkt.

Die erste Gruppe umfaßt Verbindungen, die mit Senfölen je zwei desmotrope Sulfoharnstoffe liefern, wie die Amido-oxazoline und Amido-thiazoline.

Der zweiten Gruppe gehören Stoffe an, die mit Senfölen unter Bildung eines einzigen Sulfoharnstoffes reagieren. Hier kann der größere Teil der überhaupt beschriebenen Verbindungen zusammengefaßt werden.

Die der dritten Gruppe zugehörigen Stoffe gehen mit Senfölen, trotz zweifellos vorhandener Amidogruppe keinerlei Reaktion ein.

Eine Gesetzmäßigkeit, durch welche die Abhängigkeit der Reaktion von der Konstitution des betreffenden Hetero-

[1]) A. 426, 313 (1922). [2]) B. 54, 2029 (1921).

Digitized by Google

cyclus vollkommen beschrieben wird, läßt sich zurzeit nicht ableiten.

II. Über Anlagerungsprodukte von Allylsulfoharnstoffen.

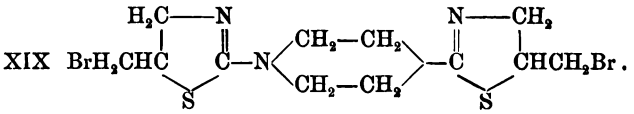
(Mit E. Braumann und L. Stangel.)

Maly[1]) hat Brom auf Allylsulfoharnstoff einwirken lassen und dabei die Bildung des entsprechenden Dibromids $CH_2Br.CHBr.CH_2.NH.CS.NH_2$ erwartet. Er erhielt jedoch einen Stoff, der sich wie das Bromhydrat einer bromhaltigen Base verhielt. Diese Reaktion fand erst ihre richtige Deutung durch Gabriels[2]) Annahme, daß der aus Allylsulfoharnstoff und Brom gebildete, intermediär auftretende, Dibrompropyl-thioharnstoff in seiner tautomeren Form Bromwasserstoff abspalte, wobei Ringschluß erfolge.

Zum Zwecke des Studiums dieser Umsetzungen wurden der bisher unbekannte Piperazin-di-allylsulfoharnstoff und der Äthylen-di-allylsulfoharnstoff in den Kreis der Untersuchungen einbezogen.

Der Piperazino-diallyl-sulfoharnstoff setzt sich mit Brom heftig um zu *Piperazino-di-brommethyl-dithiazolin* (XIX).

XIX



Durch Kochen mit alkoholischer Natronlauge geht die Base unter Verlust von 2 Mol. HBr in eine ungesättigte Verbindung, in das *Piperazino-di-methylen-di-thiazolin* über (XIX, auf beiden Seiten statt $CH.CH_2Br$: $C{=}CH_2$). Mit p-Thiokresolnatrium liefert die Brombase das Piperazino-di-thiokresylmethyl-di-thiazolin (XIX, statt Br beiderseits $SC_6H_4.CH_3(p)$).

Allylsulfoharnstoffe lagern nach Gabriel[3]) nicht nur Brom sondern auch Bromwasserstoff an. Die Reaktion verläuft ganz parallel der oben geschilderten, der addierte

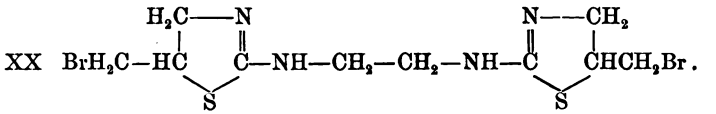
[1]) Z. prakt. Ch. 1867, 42. [2]) B. 22, 1145 (1889).
[3]) B. 22, 2984 (1889).

Digitized by Google

Bromwasserstoff wird sofort in einer anderen Richtung wieder abgespalten und es resultieren bromfreie Thiazoline.

Bei der Addition von Bromwasserstoff an Piperazino-diallyl-sulfoharnstoff und nachfolgendem Erwärmen bekommt man das *Piperazino-di-methyl-di-thiazolin* als Dibromhydrat (XIX, statt CH_2Br beiderseits CH_3).

Der Äthylen-diallyl-sulfoharnstoff, der in der Literatur[1]) als Öl beschrieben ist, wurde durch eine Modifikation der Darstellungsart in krystallisiertem Zustande erhalten. Diese Verbindung addiert heftig Brom, wobei das *Äthylen-diamino-di-brommethyl-di-thiazolin* XX entsteht.



Für diese Base kommen die auf S. 244 behandelten Isomerieverhältnisse in Frage, die jedoch hier noch nicht näher geprüft wurden. Durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd konnte das Glykol (XX, statt Br : OH) dargestellt werden. Mit Cyankali erhält man aus der Brombase ein Dinitril, das sich zur zweibasischen Säure (XX, statt Br beiderseits CO_2H) verseifen läßt.

Mit alkoholischer Kalilauge spaltet die Brombase Bromwasserstoff ab unter Bildung einer der oben erwähnten analog zusammengesetzten, ungesättigten Verbindung.

Versuchsteil.

Über 2-μ-Amido-5-methyl-oxazolin (VII).

Von W. Friedenthal.

Guanidino-chlorisopropylalkohol-chlorhydrat (VI).

Man erhitzt 5 g Amino-chlormethyl-oxazolin[2]) mit der doppelten Gewichtsmenge Salmiak und 50 ccm Alkohol im zugeschmolzenen Rohr 3 Stunden lang auf 100°. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand durch absoluten Alkohol von Salmiak befreit und die alkoholische

[1]) A. 228, 234 (1885). [2]) 442, 130—149 (1925).

Digitized by Google

Lösung vorsichtig im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet. Langsam krystallisiert das *Chlorhydrat* aus. Aus absolutem Alkohol durch absoluten Äther. Schmelzpunkt 112°. Sehr leicht löslich in Wasser.

0,0840, 0,0985 g Subst.: 0,0790, 0,0930 g CO_2, 0,0425, 0,0461 g H_2O.— 0,1030, 0,0656 g Subst.: 19, 7,13 ccm N (18°, 747 mm, 24°, 748 mm). — 0,0912, 0,0726 g Subst.: 0,1394, 0,1114 g AgCl (Carius, Ges. Chlor). — 0,1015 g Subst.: 0,0759 g AgCl (ionogenes Chlor).

$C_4H_{11}ON_3Cl_2$

Ber.	C	25,53	H	5,89	N	22,35	Ges. Cl	37,72	ionog. Cl	18,86
Gef.	„	25,66	„	5,66	„	22,05	„ „	37,81	„ „	18,5
„	„	25,76	„	5,23	„	22,42	„ „	37,96.		

Das *Pikrat* erhält man, wenn man die wäßrige Lösung des Chlorhydrates mit Natriumacetat und Pikrinsäurelösung versetzt. Aus Alkohol. Schmelzp. 147°.

0,0797 g Subst.: 0,0931 g CO_2, 0,0281 g H_2O. — 0,0785 g Subst.: 14,9 ccm N (18°, 756 mm). — 0,0785 g Subst.: 0,0302 g AgCl.

$C_{10}H_{13}O_8N_6Cl$	Ber.	C	31,53	H	3,44	N	22,08	Cl 9,32
	Gef.	„	31,87	„	3,94	„	22,15	„ 9,51.

Tribenzoyl-Derivat. Das Chlorhydrat wird in Natronlauge gelöst und mit Benzoylchlorid geschüttelt. Zur Reinigung des erhaltenen Benzoats löst man in Chloroform, dampft die Lösung ab und verreibt das zurückbleibende Öl mit Alkohol. Aus absolutem Alkohol umgelöst. Schmelzp. 178°. Identisch mit dem von Pirk dargestellten „2-μ-Amino-5-amidomethyl-imidazolin-tetrabenzoat", dessen Schmelzp. 183,5° zu hoch angegeben ist.

0,0725, 0,0802 g Subst.: 0,1733, 0,1886 g CO_2, 0,0331, 0,0311 g H_2O.— 0,1655, 0,2011, 0,1610 g Subst.: 13, 15,1, 12,9 ccm N (25°, 754 mm, 26°, 750 mm, 25°, 754 mm). — 0,0868 g Subst.: 0,0282 g AgCl.

$C_{25}H_{22}O_4N_8Cl$

Ber.	C	64,71		H	4,78		N	9,07,		Cl	7,64
Gef.	„	65,21,	64,16	„	5,11,	4,34	„	8,92,	8,46, 9,10	„	8,03.

2-μ-Amido-5-amidomethyl-oxaxolin-pikrat.

5 g Amido-chlormethyl-oxazolin werden mit 200 ccm verdünnten Ammoniak in einer gutschließenden Druckflasche etwa 4 Stunden auf 100° erhitzt. Der nach dem Eindampfen der Flüssigkeit gewonnene ölige, nicht krystallisierbare Rückstand wird mit einer gesättigten wäßrigen Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausfallende Pikrat ist halogenfrei und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 172°.

0,0618 g Subst.: 0,0781 g CO_2, 0,0211 g H_2O. — 0,1206 g Subst.: 25,4 ccm N (13°, 743 mm).

Digitized by Google

$C_{10}H_{12}O_8N_6$	Ber.	C 34,87	H 3,51	N 24,42
	Get.	„ 34,48	„ 3,82	„ 24,58.

Das Chloroplatinat erhält man durch Versetzen des öligen Rückstandes mit Platinchlorwasserstoffsäure. Derbe rote Krystalle aus wenig Wasser.

0,0786 g Subst.: 0,0242 g Pt.

$C_8H_{20}O_2N_6Cl_6Pt$ Ber. Pt 30,49 Gef. Pt 30,79.

5-Chlormethyl-2-μ-imid-oxazolinyl-3-benzolsulfonat.

Amido-chlor-oxazolin (Chlorbase) wird mit Natronlauge und Benzolsulfochlorid geschüttelt. Aus Alkohol oder aus Chloroform durch Petroläther. Schmelzp. 111°.

0,0868, 0,0803 g Subst.: 0,1382, 0,1278 g CO_2, 0,0368, 0,0268 g H_2O. — 0,1528 g Subst.: 13,8 ccm N (20°, 742 mm). — 0,0722 g Subst.: 0,0359 g AgCl, 0,0594 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{11}O_3N_2ClS$

Ber.	C 43,72	H 4,03	N 10,20	Cl 12,91	S 11,68
Gef.	„ 43,45, 43,42	„ 4,74, 3,73	„ 10,27	„ 12,33	„ 11,30.

5-Chlormethyl-oxazolin-2-benzoat-3-benzolsulfonat.

Durch Benzoylieren des vorhergehenden Stoffes nach Schotten-Baumann. Aus Alkohol. Schmelzp. 152°.

0,0760 g Subst.: 0,1492 g CO_2, 0,0288 g H_2O. — 0,0871 g Subst.: 5,2 ccm N (15°, 756 mm). — 0,0896 g Subst.: 0,0358 g AgCl, 0,0532 g $BaSO_4$.

$C_{17}H_{15}O_4N_2ClS$	Ber. C 53,88	H 3,99	N 7,39	Cl 9,36	S 8,47
	Gef. „ 53,55	„ 4,24	„ 7,03	„ 9,88	„ 8,15.

5-Chlormethyl-oxazolidonyl-3-benzolsulfonat.

Durch Auflösen der Imino- oder der zuletzt beschriebenen Verbindung in verdünnter Schwefelsäure in der Kälte. Nach 24 stündigem Stehen Krystalle. Aus Alkohol, Schmelzp. 106°. — 0,0914 g Subst.: 0,1451 g CO_2, 0,0285 g H_2O. — 0,1041 g Subst.: 4,5 ccm N (754 mm 19°). — 0,0606 g Subst.: 0,0317 g AgCl, 0,0488 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{10}O_4NClS$	Ber. C 43,56	H 3,65	N 5,08	Cl 12,87	S 11,63
	Gef. „ 43,31	„ 3,48	„ 5,01	„ 12,92	„ 11,06.

2-μ-Amido-5-oxymethyl-oxazolin-tribenzolsulfonat.

Man versetzt nach Fromm und Pirk eine kalte Lösung von 20 g CN_2Na_2 in 50 ccm Wasser mit 20 g Glycerinmonochlorhydrin. Nach längerem Stehen wird die Flüssigkeit mit Natronlauge und Benzolsulfochlorid geschüttelt. Das erhaltene Tribenzolsulfonat reagiert nicht

Digitized by Google

mehr mit Benzoylchlorid, ist gegen verdünnte Schwefelsäure beständig. Aus Alkohol. Schmelzp. 158°. — 0,1037 g Subst.: 0,1891 g CO_2, 0,0307 g H_2O. — 0,1041 g Subst.: 5 ccm N (28° 752 mm).

$C_{22}H_{20}O_8N_2S_3$	Ber. C 49,22	H 3,76	N 5,22
	Gef. „ 49,75	„ 3,31	„ 5,38.

2-μ-Amido-5-methyl-oxaxolin-dibenzoat.

1 g Allylharnstoff[1]) wird mit 5 ccm rauchender Salzsäure 2—3 Std. unter Druck auf 100° erhitzt. Der nach dem Eindampfen zurückbleibende, ölige, weitgehend verkohlte Rückstand liefert, mit Pikrinsäure versetzt, das von Gabriel beschriebene Pikrat (Schmelzp. 185°). Die Ausbeute ist aber zu gering, als daß eine weitere Verarbeitung lohnen würde.

Dieses Pikrat erhält man auch bei der Umsetzung des β-Brompropylamin-bromhydrates mit Kaliumcyanat.[2]) Es ist aber weder mit Lauge, noch mit feuchtem Silberoxyd gelungen, die freie Base daraus in einer Menge zu erhalten, die weitere Versuche ermöglicht hätte. —

Es wurde deshalb folgende Synthese ausgeführt: Eine Lösung von 8,6 g Cyanamidnatrium in 15 ccm Wasser wird mit 9,4 g Propylenchlorhydrin[3]) unter häufigem Umrühren 24 Stunden stehen gelassen. Die langsam eintretende Reaktion gibt sich durch mäßige Erwärmung und Gelbfärbung der Flüssigkeit zu erkennen. Es wird mit Chloroform ausgeschüttelt und im Vakuum eingedampft. Syrupöser Rückstand, der nicht zum Kristallisieren gebracht werden kann, aber wohl krystallisierte Derivate liefert. Beim Lösen in Natronlage und Schütteln mit Benzoylchlorid erhält man ein gegen verdünnte Schwefelsäure beständiges Dibenzoat. Aus Alkohol. Schmelzp. 75°.

0,1001 g Subst.: 0,2553 g CO_2, 0,0451 g H_2O. — 0,0624 g Subst.: 5 ccm N (20°, 754 mm). —

$C_{18}H_{16}N_2O_3$	Ber. C 70,10	H 5,23	N 9,09
	Gef. „ 69,58	„ 5,04	„ 9,26.

---

[1]) B. 20, 1124 (1897); B. 22, 2990 (1889).

[2]) B. 32, 968 (1899); B. 23, 966 (1890).

[3]) Von allen Methoden zu seiner Darstellung hat sich die Wasseranlagerung an Allylchlorid am besten bewährt. Oppenheim, A. und Suppl. 6, 369 (1868); Michael, J. pr. Chem. 60, 455 (1899); Smith, Ph. Ch. 93, 59, (1918).

Digitized by Google

5-Methyl-2-imid-oxazolinyl-3-phenylthioharnstoff (IV).

Man versetzt den oben beschriebenen öligen Rückstand mit der äquivalenten Menge Phenylsenföl und verreibt tüchtig. Unter starker Wärmeentwicklung tritt Reaktion ein. Aus warmem, nicht kochenden Alkohol. Schmelzp. 98°. Bei weiterem Erhitzen erstarrt der Stoff, um bei 152° wieder zu schmelzen.

0,0867 g Subst.: 0,1802 g CO_2, 0,0460 g H_2O. — 0,0916 g Subst.: 13,8 ccm N (18°, 748 mm). — 0,0697 g Subst.: 0,0704 g $BaSO_4$.

$C_{11}H_{13}ON_3S$	Ber. C 56,12	H 5,57	N 17,87	S 13,64
	Gef. „ 56,70	„ 5,93	„ 17,4	„ 13,87.

Isomere Verbindung (III).

Dieser Sulfoharnstoff entsteht durch 2 Stunden langes Kochen von IV in Alkohol. Beständig gegen Schwefelsäure. Aus Alkohol Schmelzp. 152°.

0,1219 g Subst.: 18,7 ccm N (18°, 739 mm). — 0,0692 g Subst.: 0,0675 g $BaSO_4$.

$C_{11}H_{13}ON_3S$	Ber. N 17,18	S 13,64
	Gef. „ 17,5	„ 13,39.

5-Methyl-oxazolidonyl-3-phenylthioharnstoff (V).

Durch Auflösen von IV in verdünnter Schwefelsäure und Stehenlassen über Nacht. Schmelzp. 114° aus Alkohol.

0,1012 g Subst.: 0,2065 g CO_2, 0,0519 g H_2O. — 0,1269 g Subst.: 12,8 ccm N (18°, 738 mm). — 0,0924 g Subst.: 0,0929 g $BaSO_4$.

$C_{11}H_{12}O_2N_2S$	Ber. C 55,89	H 5,12	N 11,86	S 13,58
	Gef. „ 55,67	„ 5,73	„ 11,49	„ 13,81.

2-μ-Amido-5-thiobenzylmethyl-oxazolin
(I *oder* II, H = $CH_2SC_7H_7$).

Man erhitzt 3 g Chlormethyl-oxazolin, 1 g Ätznatron und 3 g Benzylmerkaptan in alkoholischer Lösung 2 Stunden unter Rückfluß und fällt mit Wasser. Aus Alkohol durch Wasser. Schmelzp. 92°.

0,0603 g Subst.: 0,1304 g CO_2, 0,0306 g H_2O. — 0,0624 g Subst.: 6,55 ccm N (19°, 750 mm).

$C_{11}H_{14}ON_2S$	Ber. C 59,41	H 6,35	N 12,61
	Gef. „ 59,00	„ 5,67	„ 12,11.

Digitized by Google

Das Dibenzoat dieses Körpers wird am besten nach Schotten-Baumann dargestellt. Aus Alkohol. Schmelzp. 112°.

0,1223 g Subst.: 0,3134 g CO_2, 0,0581 g H_2O. — 0,1774 g Subst.: 10,2 ccm N (19°, 740 mm).

$C_{25}H_{22}O_3N_2S$	Ber. C 69,73	H 5,15	N 6,51
	Gef. „ 69,91	„ 5,31	„ 6,55.

Das Toluolsulfonat und Benzolsulfonat des Amidothiobenzylmethyloxazolins konnten nicht gereinigt und zur Analyse gebracht werden.

5-Thiobenzylmethyl-2-imid-oxazolinyl-3-phenylthioharnstoff (IV, X = $CH_2S.C_7H_7$ R = C_6H_5).

Äquivalente Mengen von I und Phenylsenföl werden miteinander verrieben. Zunächst tritt Verflüssigung ein, dann erstarrt das Ganze zu einem harten Kuchen. Umlösen aus warmem, nicht kochenden Alkohol. Schmelzp. 89°.

0,0585 g Subst.: 0,1289 g CO_2, 0,0274 g H_2O. — 0,0875 g Subst.: 8,5 ccm N (19°, 755 mm). — 0,0693 g Subst.: 0,0899 g $BaSO_4$.

$C_{18}H_{19}ON_3S_2$	Ber. C 60,45	H 5,36	N 11,76	S 17,94
	Gef. „ 60,11	„ 5,24	„ 11,28	„ 17,82.

5-Thiobenzylmethyl-oxazolinyl-2-phenylthioharnstoff (III).

Durch Auflösen von IV in Alkohol und Erhitzen mehrere Stunden hindurch zum Sieden. Schmelzp. 129°.

0,1035 g Subst.: 10,2 ccm N (18°, 745 mm). — 0,0917 g Subst.: 0,1183 g $BaSO_4$.

$C_{18}H_{19}ON_3S_2$	Ber. N 11,76	S 17,94
	Gef. „ 11,33	„ 17,72.

5-Thiobenzylmethyl-oxazolidonyl-3-phenylthioharnstoff (V).

Man löst den niedrigschmelzenden Sulfoharnstoff IV kalt in verdünnter Schwefelsäure und läßt über Nacht stehen. Aus Alkohol. Schmelzp. 107°.

0,1042 g Subst.: 0,2312 g CO_2, 0,0501 g H_2O. — 0,0981 g Subst.: 6,7 ccm N (19°, 741 mm).

$C_{18}H_{18}O_2N_2S_2$.	Ber. C 60,32	H 5,06	N 7,82
	Gef. „ 60,53	„ 5,38	„ 7,78.

5-Thiobenzylmethyl-2-imid-oxazolinyl-3-allylthioharnstoff (IV, R = C_3H_5).

Man versetzt I in Alkohollösung mit der berechneten Menge Allylsenföl. Aus Alkohol glänzende Tafeln. Schmelzp. 87°.

Digitized by Google

0,0982 g Subst.: 0,2029 g CO_2, 0,0554 g H_2O. — 0,1243 g Subst.: 14,5 ccm N (19°, 744 mm).

$C_{15}H_{19}ON_3S_2$	Ber. C 56,02	H 5,96	N 13,08
	Gef. „ 56,37	„ 6,31	„ 13,35.

5-Thiobenzylmethyl-oxazolinyl-2-allylthioharnstoff (III).

Zu dessen Darstellung aus seinem niedriger schmelzenden Isomeren ist 4 stündiges Erhitzen in Amylalkohol erforderlich. Kochen mit Äthylalkohol bewirkt in diesem Falle keine Umlagerung. Aus Alkohol. Schmelzp. 100°.

0,1232 g Subst.: 14,2 ccm N (19°, 747 mm). — 0,0913 g Subst.: 0,1310 g $BaSO_4$.

$C_{15}H_{19}ON_3S_2$	Ber. N 13,08	S 19,96
	Gef. „ 13,25	„ 19,71.

5-Thiobenzylmethyl-oxazolidonyl-3-allylthioharnstoff V.

IV wird in Schwefelsäure gelöst. Nach mehrtägigem Stehen Krystalle. Aus Alkohol. Schmelzp. 59°.

0,1111 g Subst.: 8,6 ccm N (19°, 745 mm).

$C_{15}H_{18}O_2N_2S_2$	Ber. N 8,69	Gef. 8,87.

Über das μ-Amido-thiazolin und über einige Äthylendiamino-derivate (L. Stangel).

2-μ-Dibenzoylamido-thiazolin.

Durch Benzoylieren von Amidothiazolin-bromhydrat[1]) nach Schotten-Baumann. Aus Essigester. Schmelzp. 182°.

0,1228 g Subst.: 0,2958 g CO_2, 0,0503 g H_2O. — 0,1334 g Subst.: 10,62 ccm N (19°, 730 mm). — 0,0550 g Subst.: 0,0423 g $BaSO_4$.

$C_{17}H_{14}O_2N_2S$	Ber. C 65,77	H 4,55	N 9,03	S 10,34
	Gef. „ 65,69	„ 4,58	„ 8,94	„ 10,56.

2-Imido-thiazolinyl-3-toluolsulfonat.

Amidothiazolin-bromhydrat wird mit 12 proz. Natronlauge und mit der $1^1/_2$ bis 2 fachen Menge theoretisch erforderlichen Toluolsulfochlorids geschüttelt. Nach 24 stündigem Stehen im Vakuum wird der Körper fest und kann aus einem Gemisch von Alkohol und Essigester in nadelförmigen Krystallen vom Schmelzp. 143° erhalten werden. Löslich in Alkohol, Pyridin, Chloroform; schwer löslich in Essigester.

0,1130 g Subst.: 10,93 ccm N (18°, 742 mm). — 0,0811 g Subst.: 0,1486 g $BaSO_4$.

[1]) B. 22, 1139 (1889).

Digitized by Google

$C_{10}H_{12}O_2N_2S_2$. Ber. N 10,94 S 25,02
Gef. „ 11,08 „ 25,16.

Thiazolidonyl-3-toluolsulfonat (X).

Durch Stehenlassen des eben beschriebenen Stoffes mit verdünnter Schwefelsäure über Nacht. Aus Essigester derbe Krystalle vom Schmelzp. 158°. Löslich in Alkohol und Benzol; unlöslich in Wasser.

0,1818 g Subst.: 8,87 ccm N (17°, 738 mm).

$C_{10}H_{11}O_3NS_2$ Ber. N 5,45 Gef. N 5,58.

2-Imido-thiazolinyl-3-phenylsulfoharnstoff.

3 g Amidothiazolin-bromhydrat werden unter starker Kühlung mit der genau berechneten, in äußerst wenig Alkohol gelösten Menge Kalilauge und der entsprechenden Quantität Phenylsenföl verrieben. Der entstandene Brei wird mit Äther gewaschen und mit absolutem Alkohol aufgenommen, wobei nicht über 50° erwärmt werden darf. Nach dem Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Kaliumbromid wird mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Nadeln. Schmelzp. 60°. Erstarrungspunkt 80°. 2. Schmelzp. 129°.

0,3112 g Subst.: 0,5756 g CO_2, 0,1332 g H_2O, 0,1053, 0,1201 g. Subst.: 16, 18,3 ccm N (13°, 747 mm, 16°, 755 mm). — 0,1425 g Subst.: 0,2824 g $BaSO_4$. — 0,0381, 0,0451 g Subst.: 3 g Phenol, Depr. 1,10°, 1,37°.

$C_{10}H_{11}N_3S_2$

Ber. C 50,58 H 4,67 N 17,72 S 27,03 Mol.-Gew. 23,70
Gef. „ 50,44 „ 4,79 „ 17,83, 17,88 „ 27,21 „ 83,1, 79,0.

Pikrat. Aus der alkoholischen Lösung des vorangehenden Stoffes durch wäßrige Pikrinsäure. Nadeln aus Alkohol. Schmelzp. 230°. Über 300° erhitzt, verpuffen die Krystalle mit heftiger Explosion. Obwohl die Substanz mit Quarzsand gemischt war, scheiterte die Kohlenwasserstoffbestimmung nach Dennstedt. Es gelang nur die Stickstoffanalyse nach Dumas, wobei die Substanz gleichfalls mit Quarzsand innig vermischt werden mußte.

0,0807 g Subst.: 12,43 ccm N (17°, 761 mm).

$C_{16}H_{14}O_7N_6S_2$ Ber. N 18,03 Gef. N 18,15.

Thiazolidonyl-3-phenylsulfoharnstoff.

2-Imido-thiazolinyl-phenylsulfoharnstoff wird mit verdünnter Schwefelsäure über Nacht stehen gelassen. Nadeln aus wäßrigem Pyridin. Schmelzp. 103°. Löslich in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Wasser.

Digitized by Google

0,2111, 0,1727 g Subst.: 0,3916, 0,3202 g CO_2, 0,0837, 0,0676 g H_2O, 0,1326 g Subst.: 13,8 ccm N (20°, 748 mm). — 0,1502 g Subst.: 0,2948 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{10}ON_2S_2$.	Ber. C 50,37	H 4,23	N 11,76	S 26,92
	Gef. „ 50,59	„ 4,44	„ 11,93	„ 26,95.

Thiazolinyl-2-phenylsulfoharnstoff.

Amidothiazolin-bromhydrat wird in alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Kalilauge und Phenylsenföl unter Rückfluß gekocht. Es wird auf dem Wasserbade bis zur völligen Trockenheit eingedampft, der Rückstand mit Äther gewaschen, mit absolutem Alkohol aufgenommen und von Kaliumbromid befreit. Nadeln aus Benzol. Schmelzpunkt 130°. Löslich in Petroläther und Chloroform. Derselbe Körper entsteht, wenn man 2-Imido-thiazolinyl-3-phenylsulfoharnstoff in Pyridinlösung längere Zeit auf 90° bis 100° erhitzt.

0,1245 g Subst.: 0,2317 g CO_2, 0,0531 g H_2O. — 0,1180 g Subst.: 18,4 ccm N (18°, 744 mm). 0,0314 g Subst.: 3,0 g Phenol, Depr. 0.33°.

$C_{10}H_{11}N_3S_2$	Ber. C 50,58	H 4,67	N 17,72	Mol.-Gew. 237,0
	Gef. „ 50,76	„ 4,77	„ 17,91	„ „ 228,4.

2-Imido-thiazolinyl-3-allylsulfoharnstoff.

5 g Amidothiazolin-bromhydrat werden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit der genau berechneten Menge alkoholischer Kalilauge und so viel Allylsenföl versetzt, als der halben Menge des verwendeten Thiazolins entspricht. Das Senföl tritt nämlich nur sehr schwer in Reaktion, so daß ein Überschuß an Thiazolin viel leichter zu entfernen ist, als nicht umgesetztes Senföl. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang am Wasserbad auf 40° erwärmt. Nach 24stündigem Stehen in Eis wird mit absolutem Alkohol aufgenommen und vom abgeschiedenen Kaliumbromid abfiltriert. Der Sulfoharnstoff wird mit Wasser gefällt und aus Alkohol umgelöst. Erster Schmelzp. 71°. Erstarrp. 79°. Zweiter Schmelzp. 142°. Löslich in Pyridin und Chloroform.

0,1013 g Subst.: 0,1546 g CO_2, 0,0506 g H_2O. — 0,1337 g Subst.: 0,3117 g $BaSO_4$. — 0,0405, 0,0387 g Subst.: 3,0 g Phenol, Depr. 1,13°, 1,00°.

Digitized by Google

$C_7H_{11}N_3S_2$ Ber. C 41,74 H 5,51 S 31,86 Mol.-Gew. 201
Gef. „ 41,62 „ 5,59 „ 32,01 „ „ 86,02, 92,88.

Thiazolidonyl-3-allylsulfoharnstoff.

2 - Imid-thiazolinyl - 3 - allylsulfoharnstoff wird mit verdünnter Schwefelsäure über Nacht stehen gelassen. Nadeln aus wäßrigem Pyridin. Schmelzp. 111°, löslich in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Wasser.

0,0558 g Subst.: 6,6 ccm N (19°, 766 mm).

$C_7H_{10}ON_2S_2$ Ber. N 13,92 Gef. N 13,94.

Thiazolinyl-2-allylsulfoharnstoff.

Amido-thiazolin-bromhydrat wird in alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Kalilauge und Allylsenföl 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren von Kaliumbromid wird am Wasserbade eingedampft. Zähe Schmiere, die nach 24 stündigem Stehen im Vakuum fest wird. Derbe, säulenförmige Krystalle aus Alkohol, Schmelzpunkt 143°. Löslich in Chloroform, Benzol und Pyridin. — Der gleiche Stoff entsteht aus dem 2-Imido-thiazolinyl-3-allylsulfoharnstoff durch Kochen in Pyridinlösung.

0,1125 g Subst.: 0,1718 g CO_2, 0,0562 g H_2O. — 0,1102 g, 3,19 mg Subst.: 19,6, 0,575 ccm N (17°, 752 mm, 22°, 760 mm). — 0,0955 g Subst.: 0,2225 g $BaSO_4$. — 0,0501 g Subst.: 3,4 Phenol. Depr. 0,55°.

$C_7H_{11}N_3S_2$.

Ber. C 41,74 H 5,51 N 20,89 S 31,86 Mol.-Gew. 201
Gef. „ 41,65 „ 5,59 „ 20,72, 20,86 „ 31,99 „ 192,9.

Molekulargewichtsbestimmungen.

Diäthylallyl-sulfoharnstoff. 0,0372 g Subst.: 3,0 g Phenol. Depr. 0,55°.

$C_8H_{16}N_2S$ Ber. Mol.-Gew. 172,0 Gef. Mol.-Gew. 162,32.

Dimethylphenyl-sulfoharnstoff. 0,0390 g Subst.: 3,0 g Phenol. Depr. 0,575°.

$C_9H_{12}N_2S$ Ber. Mol.-Gew. 180,0 Gef. Mol.-Gew. 162,8.

Methyldiphenyl-sulfoharnstoff. 0,0640, 0,0342 g Subst.: 3,0 g Phenol. Depr. 1,20°, Depr. 0,65°.

$C_{14}H_{14}N_2S$ Ber. Mol.-Gew. 242,0 Gef. Mol.-Gew. 128,00, 126,28.

Digitized by Google

Äthylen-di-allylsulfoharnstoff.

3 g wasserfreies Äthylendiamin[1]) werden in einem kleinen mit Steigrohr und Tropftrichter versehenen Rundkolben in eine Kältemischung gestellt. Unter häufigem Schütteln werden innerhalb $^1/_2$ Stunde 5 g Allylsenföl zutropfen gelassen. Öl, das mit wenig Wasser verrieben, am Wasserbade $^1/_2$ Stunde erhitzt wird. Das dünnflüssige Produkt erstarrt im Vakuum zu einem harten Kuchen. Aus Alkohol–Äther. Kleine, strahlenförmige, Krystalle. Schmelzpunkt 102°.

0,2004 g Subst.: 0,3643 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{18}N_4S_2$ Ber. S 24,82 Gef. S 24,96.

Äthylen-diamino-di-brommethyl-di-thiazolin (XX).

8 g Äthylen-diallyl-disulfoharnstoff werden in Chloroformlösung mit Brom unter starker Kühlung bis zur bleibenden Rotfärbung versetzt. Öl, das beim Erhitzen am Wasserbade unter Aufschäumen plötzlich fest wird. Aus dem gebildeten Bromhydrat entsteht durch Fällen mit Natronlauge die freie Base. Aus Alkohol. Schmelzp. 161°. Schwer löslich in Äther, unlöslich in Chloroform.

4,680 mg Subst.: 4,934 mg CO_2, 1,661 mg H_2O. — 2,774 mg Subst.: 0,324 ccm N (20°, 756 mm). — 0,3247 g Subst.: 0,2918 g AgBr. — 0,4101 g Subst.: 0,4656 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{16}N_4S_2Br_2$

Ber. C 28,84	H 3,87	N 13,46	S 15,41	Br 38,42
Gef. „ 28,75	„ 3,97	„ 13,54	„ 15,59	„ 38,24.

Glycol. Eine alkoholische Lösung von XX wird mit einer Aufschlemmung von frisch gefälltem Silberoxyd in Wasser unter häufigem Schütteln 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Hierauf wird 3—4 Stunden in der Schleudermaschine geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren von AgBr und unverbrauchtem Silberoxyd wird zur Trockne eingedampft. Aus Alkohol. Schmelzp. 108°.

3,127 mg Subst.: 4,732 mg CO_2, 1,772 mg H_2O. — 2,045 mg Subst.: 0,342 ccm N (19°, 752 mm).

[1]) A. 212, 251 (1882).

Digitized by Google

$C_{10}H_{18}O_2N_4S_2$	Ber.	C 41,34	H 6,25	N 19,30
	Gef.	„ 41,27	„ 6,34	„ 19,35.

Dinitril. 4 g des Di-brommethylkörpers werden in alkoholischer Lösung mit 1 g KCN 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren von KBr wird auf dem Wasserbade eingeengt. Blättchen aus Pyridin. Schmelzpunkt 118°, löslich in Wasser.

2,785 mg Subst.: 0,657 ccm N (21°, 758 mm).

$C_{12}H_{16}N_6S_2$ Ber. N 27,27 Gef. N 27,32.

Dicarbonsäure. Das eben beschriebene Nitril wird mit 30-proc. H_2SO_4 1 Stunde lang gekocht und bis zum Auftreten von SO_3-Dämpfen eingeengt. Aus Alkohol, durch Äther. Schmelzp. 147°.

3,040 mg Subst.: 4,618 mg CO_2, 1,424 mg H_2O. — 5,191 mg Subst.: 0,715 ccm N (20°, 769 mm).

$C_{12}H_{16}O_4N_4S_2$	Ber.	C 41,58	H 5,24	N 16,18
	Gef.	„ 41,43	„ 5,24	„ 16,24.

Äthylendiamino-di-methylen-di-thiazolin.

Durch $^1/_2$-stündiges Kochen von XX in alkoholischer Kalilauge. Aus Benzol. Schmelzp. 153°.

4,111 mg Subst.: 7,116 mg CO_2, 2,058 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}N_4S_2$	Ber.	C 47,19	H 5,55
	Gef.	„ 47,21	„ 5,60.

Über μ-Amido-thiazole und μ-Amido-oxazole.

(Von J. Edlitz.)

α-Phenylthiazolyl-μ-phenylsulfoharnstoff.

4,38 g Phenylthiazylamin[1]) werden mit 3,38 g Phenylsenföl 2—3 Stunden am Wasserbade digeriert. Aus sehr viel Alkohol, gelbe Nadeln. Schmelzp. 213°. Das Phenylthiazylamin reagiert nicht mit Phenylsenföl in der Kälte, ebensowenig läßt es sich von verdünnter Schwefelsäure spalten.

0,0999 g Subst.: 0,2266 g CO_2, 0,0399 g H_2O. — 0,0771 g Subst.: 9,1 ccm N (24°, 746 mm). — 0,0935 g Subst.: 0,1413 g $BaSO_4$.

[1]) A. 249, 38 (1889).

Digitized by Google

$C_{16}H_{13}N_3S_2$	Ber.	C 61,74	H 4,18	N 13,50	S 20,58
	Gef.	„ 61,86	„ 4,47	„ 13,32	„ 20,76.

Phenyl-thiazylamin läßt sich nach Schotten-Baumann nicht benzoylieren. 3 g Phenylthiazylamin werden mit 4—5 g Benzoylchlorid auf offener Flamme in einen Kolben aufgekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Natronlauge gut ausgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Aus verdünntem Alkohol, schöne weiße Krystalle des Benzoylproduktes vom Schmelzp. 124—125°. Beständig gegen verdünnte Schwefelsäure.

0,0941 g Subst.: 0,2374 g CO_2, 0,0397 g H_2O. — 0,0787 g Subst.: 7,2 ccm N (25°, 751 mm). — 0,1070 g Subst.: 0,0919 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{12}ON_2S$	Ber.	C 68,57	H 4,28	N 10,00	S 11,43
	Gef.	„ 68,81	„ 4,72	„ 10,35	„ 11,80.

α-Phenyl-μ-benzalamido-thiazol.

Eine alkoholische Lösung von 3,5 g der Thiazolbase wird mit einer alkoholischen Lösung von Benzaldehyd und einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt und $^1/_4$ Stunde am Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Grünliche Schmiere, die durch Reiben mit Äther fest wird. Aus Alkohol durch Äther weißes Pulver, Schmelzp. 127°. Leicht zersetzlich.

0,0954 g Subst.: 0,2560 g CO_2, 0,0417 g H_2O. — 0,0890 g Subst.: 8,3 ccm N (21°, 735 mm). — 0,0993 g Subst.: 0,0916 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{12}N_2S$	Ber.	C 72,73	H 4,54	N 10,61	S 12,12
	Gef.	„ 73,19	„ 4,89	„ 10,47	„ 12,67.

Phenylthiazolyl-μ-toluolsulfonat.

4,38 g der Ausgangssubstanz werden mit 4,76 g Toluolsulfochlorid im Ölbad bei 98° zusammengeschmolzen. Die entstandene Schmelze wird noch im heißen Zustande mit ziemlich viel Natronlauge verrieben. Aus der alkalischen Lösung wird das Toluolsulfonat durch Salzsäure gefällt und aus wenig Alkohol umgelöst. Schmelzp. 150°. Wird von verdünnter Schwefelsäure nicht angegriffen.

0,0893 g Subst.: 0,1911 g CO_2, 0,0361 g H_2O. — 0,0765 g Subst.: 5,6 ccm N (25°, 751 mm). — 0,0876 g Subst.: 0,1272 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{14}O_2N_2S_2$	Ber.	C 58,18	H 4,24	N 8,48	S 19,39
	Gef.	„ 58,36	„ 4,52	„ 8,29	„ 19,95.

α-Methyl-μ-amidothiazol-dibenzoat.

Durch Benzoylieren von Methyl-thiazylamin[1]) nach Schotten-Baumann. Aus Alkohol, gelblich weiße Krystalle, Schmelzp. 110°.

[1]) A. 249, 37 (1889).

Digitized by Google

Leicht löslich in Chloroform, heißem Alkohol, schwer löslich in kaltem Alkohol, Petroläther und Äther.

0,0971 g Subst.: 0,2264 g CO_2, 0,0436 g H_2O. — 0,0839 g Subst.: 6 ccm N (17°, 740,5 mm). — 0,0985 g Subst.: 0,0655 g $BaSO_4$.

$C_{18}H_{16}O_3N_2S$	Ber.	C 63,53	H 4,7	N 8,24	S 9,41
	Gef.	„ 63,59	„ 5,03	„ 8,20	„ 9,14.

α-Methylthiazolyl-μ-phenylsulfoharnstoff.

Äquivalente Menge Methyl-thiazylamin und Phenylsenföl werden innig verrieben. Das nach einigen Tagen erstarrte Reaktionsgemisch wird mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 172°. Derselbe Stoff entsteht, wenn man die beiden Komponenten in der Hitze zusammenbringt. Gegen verdünnte Schwefelsäure beständig.

0,0759 g Subst.: 0,1480 g CO_2, 0,0324 g H_2O. — 0,0874 g Subst.: 12,65 ccm N (21°, 749,5 mm). — 0,0974 g Subst.: 0,1855 g $BaSO_4$.

$C_{11}H_{11}N_3S_2$	Ber.	C 53,01	H 4,42	N 16,87	S 25,70
	Gef.	„ 53,18	„ 4,78	„ 16,57	„ 26,16.

α-Methylthiazolyl-μ-allylsulfoharnstoff.

Äquimolekulare Mengen der Methylthiazolbase und Allylsenföl werden einige Tage stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther gewaschen. Aus verdünntem Alkohol seidenglänzende Nadeln, Schmelzp. 178°. In der Hitze entsteht der gleiche Stoff. — Gegen verdünnte Schwefelsäure resistent. —

0,816 g Subst.: 0,1347 g CO_2, 0,0402 g H_2O. — 0,0907 g Subst.: 0,1941 g $BaSO_4$. — 0,0879 g Subst.: 14,9 ccm N (17,5°, 747 mm).

$C_8H_{11}N_3S_2$	Ber.	C 45,07	H 5,16	N 19,72	S 30,05
	Gef.	„ 45,02	„ 5,51	„ 19,58	„ 29,40.

α-Phenyl-μ-amido-oxazol (XIII).

Phenacylbromid wird in wenig Alkohol gelöst und mit einer äquimolekularen Menge Mononatrium-cyanid in wäßriger Lösung unter Eiskühlung versetzt und einige Stunden stehen gelassen. Hierauf setzt man verdünnte Salzsäure zu, wobei das salzsaure Salz des α-Phenyl-μ-amido-oxazols entsteht. Aus der wäßrig salzsauren Lösung wird die freie Base durch konz. Ammoniak als weiße flockige Masse ausgefällt. In feuchtem Zustande an der Luft sehr

Digitized by Google

zersetzlich. Aus Alkohol seidenglänzende Blättchen vom Schmelzp. 216°.

0,0982 g Subst.: 0,2436 g CO_2, 0,0473 g H_2O. — 0,0843 g Subst.: 12,9 ccm N (17,5°, 738 mm).

$C_9H_8ON_2$	Ber. C 67,5	H 5,00	N 17,50
	Gef. „ 67,66	„ 5,39	„ 17,46.

Benzoylverbindung. Durch Benzoylieren der Oxazolbase nach Schotten-Baumann. Aus Alkohol. Schmelzp. 182°. Wird von verdünnter Schwefelsäure nicht angegriffen.

0,0897 g Subst.: 0,2401 g CO_2, 0,0351 g H_2O. — 0,0892 g Subst.: 8,1 ccm N (22°, 746 mm).

$C_{16}H_{12}O_2N_2$	Ber. C 72,73	H 4,54	N 10,61
	Gef. „ 72,00	„ 4,38	„ 10,31.

Acetylverbindung. Äquivalente Mengen Phenyl-oxazolylamin und Essigsäureanhydrid werden in Eisessiglösung einige Stunden am Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Lösung wird mit Wasser stark verdünnt, wobei das Acetylderivat fast quantitativ ausfällt. Schöne gelbliche Krystalle vom Schmelzp. 184°.

0,0932 g Subst.: 0,2241 g CO_2, 0,0434 g H_2O. — 0,0874 g Subst: 10,53 ccm N (22°, 749 mm).

$C_{11}H_{10}O_2N_2$	Ber. C 65,35	H 4,95	N 13,86
	Gef. „ 65,58	„ 5,21	„ 13,74.

α-Phenyl-oxazolyl-μ-phenylsulfoharnstoff.

Äquivalente Mengen der Oxazolbase und Phenylsenföl werden im Ölbad bei 90° zusammengeschmolzen. Das schmierige Produkt erstarrt durch Behandlung mit Äther. Aus verdünntem Alkohol, Schmelzp. 195°. In der Kälte keine Reaktion. Gegen Schwefelsäure beständig.

0,0993 g Subst.: 0,2369 g CO_2, 0,0401 g H_2O. — 0,0913 g Subst.: 11,85 ccm N (21°, 738,5 mm). — 0,1034 g Subst.: 0,0844 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{13}ON_3S$	Ber. C 65,08	H 4,40	N 14,24	S 10,85
	Gef. „ 65,07	„ 4,52	„ 14,64	„ 11,21.

Über Triazol- und Guanazol-sulfoharnstoffe und über einige Piperazinabkömmlinge.

(Von E. Braumann).

1-Phenyl-5-anilido-triazol-3-phenylsulfoharnstoff.

2 g Phenyl-amido-anilido-triazol[1]) werden in alkoholischer Lösung mit 1,2 g Phenylsenföl 1 Stunde lang ge-

[1]) A. 356, 193 (1907).

Digitized by Google

kocht. Nach dem Waschen mit Äther wird aus Chloroform mit Petroläther gefällt. Schmelzp. 194°.

0,0780 g Subst.: 0,1873 g CO_2, 0,0355 g H_2O. — 0,0765 g Subst.: 14,5 ccm N (24°, 749 mm). — 0,0751 g Subst.: 0,0460 g $BaSO_4$.

$C_{21}H_{18}N_6S$	Ber. C 65,28	H 4,66	N 21,76	S 8,29
	Gef. „ 65,49	„ 5,09	„ 21,47	„ 8,41.

1-Phenyl-5-anilido-triaxol-3-allylsulfoharnstoff.

2 g des Triazols werden mit einer alkoholischen Lösung von 1 g Allylsenföl 2 Stunden lang gekocht. Aus verdünntem Alkohol, feine seidenglänzende Nadeln. Schmelzp. 191°.

0,0807 g Subst.: 0,1833 g CO_2, 0,0396 g H_2O. — 0,0812 g Subst.: 16,5 ccm N (19°, 755 mm). — 0,0751 g Subst.: 0,0473 g $BaSO_4$.

$C_{18}H_{18}N_6S$	Ber. C 61,71	H 5,14	N 24,00	S 9,14
	Gef. „ 61,95	„ 5,49	„ 23,60	„ 8,65.

1-Phenyl-3-amido-5-anilido-triaxol-monobenzoat.

Nach Schotten-Baumann. Aus verdünntem Alkohol. Schmelzpunkt 105°.

0,0806 g Subst.: 0,2085 g CO_2, 0,0380 g H_2O. — 0,0862 g Subst.: 14,4 ccm N (19°, 752 mm).

$C_{21}H_{17}ON_5$	Ber. C 70,98	H 4,78	N 19,72
	Gef. „ 70,55	„ 5,27	„ 19,32.

3-Amido-5-anilido-1,2,4-triazol (XIV).

2 g Phenyl-ψ-benzyl-thioharnstoff-cyanid[1]) und 1 g Hydrazinhydrat werden in wäßriger Lösung 3 Stunden lang erhitzt, wobei sich Benzylmercaptan in reichlicher Menge entwickelt. Weiße Blättchen aus Wasser. Schmelzp. 163°.

0,0812 g Subst.: 0,1620 g CO_2, 0,0409 g H_2O. — 0,0866 g Subst.: 30,5 ccm N (23°, 745 mm).

$C_8H_9N_5$	Ber. C 54,86	H 5,14	N 40,00
	Gef. „ 54,41	„ 5,63	„ 39,82.

5-Anilido-triazol-3-phenylsulfoharnstoff.

1 g von XIV mit 0,8 g Phenylsenföl in alkoholischer Lösung 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Aus Alkohol. Schmelzp. 203°.

0,0851 g Subst.: 0,1802 g CO_2, 0,0382 g H_2O. — 0,0711 g Subst.: 16,8 ccm N (20°, 550 mm). — 0,0684 g Subst.: 0,515 g $BaSO_4$.

[1]) B. 28, 1304 (1895).

Digitized by Google

$C_{15}H_{14}N_6S$	Ber.	C 58,06	H 4,51	N 27,10	S 10,32
	Gef.	„ 57,75	„ 5,02	„ 27,17	„ 10,34.

5-Anilido-triazol-3-allylsulfoharnstoff.

1 g des Triazols wird mit 0,5 g Allylsenföl in alkoholischer Lösung 2 Stunden lang gekocht. Das zunächst ölige Reaktionsprodukt erstarrt nach einiger Zeit und schmilzt nach mehrmaligem Umkrystallisieren. Aus Alkohol bei 133°.

0,0836 g Subst.: 0,1623 g CO_2, 0,0412 g H_2O. — 0,0807 g Subst.: 22,1 ccm (24°, 747 mm). — 0,0779 g Subst.: 0,641 g $BaSO_4$.

$C_{12}H_{14}N_6S$	Ber.	C 52,55	H 5,10	N 30,66	S 11,68
	Gef.	„ 52,95	„ 5,51	„ 30,94	„ 11,30.

Phenyl-guanazol-phenylsulfoharnstoff (XV oder XVI).

1 g Phenylguanazol[1]) wird in alkoholischer Lösung mit 0,7 g Phenylsenföl versetzt und 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Aus Pyridin durch Wasser. Löslich in Pyridin, unlöslich in Alkohol, Chloroform, Äther und Wasser. Schmelzp. 252°.

0,0817 g Subst.: 0,1751 g CO_2, 0,0359 g H_2O. — 0,0972 g Subst.: 22,7 ccm N (21°, 745 mm). — 0,0817 g Subst.: 0,0584 g $BaSO_4$.

$C_{15}H_{14}N_6S$	Ber.	C 58,06	H 4,51	N 27,10	S 10,32
	Gef.	„ 58,45	„ 4,91	„ 26,58	„ 9,82.

Phenyl-guanazol-allylsulfoharnstoff (XV oder XVI).

1 g Phenylguanazol wird mit 0,5 g Allylsenföl in alkoholischer Lösung 2 Stunden lang gekocht. Öliges Produkt, das bei längerem Stehen fest wird. Aus Chloroform umgelöst. Löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und Äther. Schmelzp. 220°.

0,0777 g Subst.: 0,1490 g CO_2, 0,0380 g H_2O. — 0,0735 g Subst. 0,0648 g $BaSO_4$. — 0,0839 g Subst.: 22,2 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{12}H_{14}N_6S$	Ber.	C 52,55	H 5,10	N 30,66	S 11,68
	Gef.	„ 52,30	„ 5,47	„ 30,42	„ 12,11

Piperazino-di-phenyl-di-sulfoharnstoff.

1 g Piperazin wird in alkoholischer Lösung mit 3 g Phenylsenföl versetzt. Unter starker Erwärmung tritt sofort Reaktion ein. Aus Pyridin mit Wasser. Schmelzp. 263°. Löslich in Pyridin, unlöslich in Alkohol, Wasser, Äther und Chloroform.

[1]) Pellizzari, a. a. O.

Digitized by Google

0,0879 g Subst.: 0,1944 g CO_2, 0,0468 g H_2O. — 0,0861 g Subst.: 11,8 ccm N (17°, 744 mm). — 0,0788 g Subst.: 0,1022 g $BaSO_4$.

$C_{18}H_{20}N_4S_2$	Ber.	C 60,67	H 5,61	N 15,73	S 17,98
	Gef.	„ 60,32	„ 5,95	„ 15,79	„ 17,81.

Piperazino-di-allylsulfoharnstoff.

Aus 1 g Piperazin und 2 g Allylsenföl in alkoholischer Lösung in der Kälte. Aus 50-proc. Alkohol. Schmelzp. 153°.

0,0741 g Subst.: 0,1371 g CO_2, 0,0489 g H_2O. — 0,0870 g Subst.: 14,8 ccm N (20°, 750 mm). — 0,0757 g Subst.: 0,1246 g $BaSO_4$.

$C_{12}H_{20}N_4S_2$	Ber.	C 50,70	H 7,04	N 19,72	S 22,54
	Gef.	„ 50,46	„ 7,38	„ 19,56	„ 22,61.

Piperazino-diphenyl-dibenzyl-disulfoharnstoff.

Äquivalente Mengen Diphenyl-disulfoharnstoff, Benzylchlorid und Ätznatron werden 4 Stunden lang gekocht. Das ölige Reaktionsprodukt erstarrt nach längerer Zeit. Aus verdünntem Alkohol Blättchen. Schmelzpunkt 102°.

0,0833 g Subst.: 7,7 ccm N (15°, 743 mm). — 0,0753 g Subst.: 0,0672 g $BaSO_4$.

$C_{32}H_{32}N_4S_2$	Ber.	N 10,45	S 11,94
	Gef.	„ 10,71	„ 12,26.

Piperazino-di-brommethyl-di-thiazolin (XIX).

Eine Chloroformlösung von Piperazino-diallyl-disulfoharnstoff wird vorsichtig mit Brom bis zur Rotfärbung versetzt. Harzige rote Masse, unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln. Durch Lösen in der Hitze in Salzsäure und Fällen mit heißer Natronlauge weißer Niederschlag. Blättchen aus verdünntem Alkohol. Schmelzp. 156°.

0,0799 g Subst.: 9,1 ccm N (21°, 740 mm). — 4,070 mg Subst.: 3,488 mg AgBr.

$C_{12}H_{16}N_4S_2Br_2$	Ber.	N 12,67	Br 36,20
	Gef.	„ 12,87	Br 36,66.

Dichlorhydrat. Durch Eindampfen von XIX mit Salzsäure am Wasserbade zur Trockne. Schmelzp. 248°.

0,1029 g Subst.: 0,0587 g AgCl.

$C_{12}H_{20}N_4S_2Br_2Cl_2$	Ber. Cl 13,79		Gef. Cl 14,11.

Piperazino-di-methylen-di-thiazolin.

XIX wird mit alkoholischer Kalilauge 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Aus absolutem Alkohol. Blättchen. Schmelzp. 166°.

Digitized by Google

0,0721 g Subst.: 0,1366 g CO_2, 0,0382 g H_2O, 0,0823 g Subst.: 14,3 ccm N (20°, 747 mm).

$C_{12}H_{16}N_4S_2$	Ber.	C 51,43	H 5,71	N 20,00
	Gef.	„ 51,67	„ 5,92	„ 19,90.

Piperazino-di-thiokresylmethyl-di-thiazolin.

2 g XIX werden mit 1,3 p-Thiokresolnatrium in alkoholischer Lösung erhitzt. Über Nacht in Eis gestellt. Aus Alkohol. Schmelzpunkt 135°.

0,0876 g Subst.: 0,1876 g CO_2, 0,0489 g H_2O. — 0,0806 g Subst.: 7,8 ccm (22°, 748 mm).

$C_{26}H_{32}N_4S_4$	Ber.	C 59,09	H 6,06	N 10,61
	Gef.	„ 58,74	„ 6,28	„ 11,02.

Piperazino-di-methyl-di-thiazolin-dibromhydrat.

3 g Piperazino-diallyl-disulfoharnstoff werden mit 30 ccm HBr (Dichte 1,49) 2 Stunden in einer Druckflache im siedenden Wasserbad erhitzt. Aus verdünntem Alkohol. Bei 280° noch nicht geschmolzen.

0,0796 g Subst.: 0,0951 g CO_2, 0,0321 g H_2O. — 0,0842 g Subst.: 9,2 ccm N (21°, 744 mm).

$C_{12}H_{22}N_4S_2Br_2$	Ber.	C 32,29	H 4,93	N 12,56
	Gef.	„ 32,58	„ 4,51	„ 12,42.

Durch Fällen mit Natronlauge erhält man die freie Base. Aus 50-proc. Alkohol. Nadeln. Schmelzp. 120°.

0,0832 g Subst.: 14,5 ccm N (23°, 748 mm).

$C_{12}H_{20}N_4S_2$ Ber. N 19,72 Gef. N 19,78.

Über Thiotriazol-sulfoharnstoffe

(J. Nussbaum.)

1-Phenyl-5-thio-triazol-3-phenylsulfoharnstoff (abgel. v. XVII).

Eine Pyridinlösung von 1 g 1-Phenyl-3-amido-thiotriazol[1]) wird mit 0,7 g Phenylsenföl 10 Minuten lang zum Sieden erhitzt und dann in kaltes Wasser gegossen. Das ölige Reaktionsprodukt wird bei längerem Stehen fest. Reinigung durch Auskochen mit Alkohol und Äther. Aus wäßriger Pyridinlösung, Schmelzp. 264°. Löslich in Pyridin, Toluol, unlöslich in Alkohol, Äther und Wasser.

[1]) A. 348, 144 (1906).

Digitized by Google

0,0851 g Subst.: 0,1719 g CO_2, 0,0310 g H_2O. — 0,0876 g Subst.: 16,9 ccm N (20°, 732 mm). — 0,0829 g Subst.: 0,0165 g $BaSO_4$.

$C_{15}H_{13}N_5S_2$	Ber.	C 55,05	H 3,97	N 21,4	S 19,57
	Gef.	„ 55,09	„ 4,07	„ 21,65	„ 19,30.

1-Phenyl-5-thiobenzyl-triazol-3-phenylsulfoharnstoff.

1 g des benzylierten Triazols[1]) wird in Pyridinlösung mit 0,4 g Phenylsenföl gekocht und der Sulfoharnstoff mit Wasser gefällt. Krystalle aus Toluol. Löslich in Pyridin, unlöslich in Alkohol, Äther und Wasser. Schmelzp. 188°).

0,1102 g Subst.: 0,2566 g CO_2, 0,0445 g H_2O. — 0,1021 g Subst.: 15,2 ccm N (20°, 743 mm). — 0,1219 g Subst.: 0,1337 g $BaSO_4$.

$C_{22}H_{19}N_5S_2$	Ber.	C 63,31	H 4,55	N 16,79	S 15,35
	Gef.	„ 63,51	„ 4,51	„ 16,95	„ 15,06.

1-Phenyl-5-thiomethyl-triazol-3-phenylsulfoharnstoff.

1 g des methylierten Triazols[2]) wird in Pyridinlösung mit 0,4 g Phenylsenföl 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Aus Toluol, in mikroskopischen Prismen. Löslich in Pyridin, unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther. Schmelzp. 178°.

0,1218 g Subst.: 0,2506 g CO_2, 0,0457 g H_2O. — 0,0839 g Subst.: 14,8 ccm N (19°, 757 mm). — 0,1073 g Subst.: 0,1476 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{15}N_5S_2$	Ber.	C 56,30	H 4,39	N 20,53	S 18,77
	Gef.	„ 56,11	„ 4,19	„ 20,79	„ 18,90.

1-Phenyl-5-thiobenzyl-triazol-3-allylsulfoharnstoff.

1 g des Thiobenzyltriazols wird in 20 g Pyridin gelöst, mit 0,3 g Allylsenföl versetzt und 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die noch heiße Lösung wird in kaltes Wasser gegossen. Öl, das bei einigem Stehen fest wird. Aus absolutem Alkohol. Löslich in Pyridin, unlöslich in Wasser und Äther. Schmelzp. 129°.

0,1090 g Subst.: 0,2402 g CO_2, 0,0477 g H_2O. — 0,0987 g Subst.: 15,9 ccm N (21°, 754 mm). — 0,1113 g Subst.: 0,1360 g $BaSO_4$.

$C_{19}H_{19}N_5S_2$	Ber.	C 59,85	H 4,98	N 18,37	S 16,80
	Gef.	„ 60,10	„ 4,89	„ 18,56	„ 16,78.

1-Phenyl-5-thiomethyl-triazol-3-allylsulfoharnstoff.

1 g des Thiomethyltriazols wird in Pyridinlösung mit 0,3 g Allylsenföl 5 Stunden lang gekocht. Feine Nadeln aus Alkohol. Schmelzpunkt 138°.

0,1074 g Subst.: 0,2028 g CO_2, 0,0451 g H_2O. — 0,0940 g Subst.: 19,1 ccm N (20°, 747 mm). — 0,0979 g Subst.: 0,1483 g $BaSO_4$.

[1]) A. 348, 142 (1906). [2]) Ebenda.

Digitized by Google

$C_{18}H_{15}N_5S_2$	Ber.	C 51,25	H 4,91	N 23,00	S 20,98
	Gef.	„ 51,50	„ 4,69	„ 23,27	„ 20,81.

1-Phenyl-3-thiobenzyl-triazol-5-phenylsulfoharnstoff.

1 g Phenylamido-thiobenzyltriazol[1]) wird mit 0,4 g Phenylsenföl in Pyridinlösung 1 Stunde lang gekocht. Kleine, weiße Blättchen aus Aceton. Löslich in Pyridin und Benzol, unlöslich in Alkohol, Äther und Wasser. Schmelzp. 154°.

0,0972 g Subst.: 0,2253 g CO_2, 0,0365 g H_2O. — 0,0899 g Subst.: 13,3 ccm N (19°, 752 mm). — 0,1070 g Subst.: 0,1208 g $BaSO_4$.

$C_{22}H_{19}N_5S_2$	Ber.	C 63,31	H 4,55	N 16,79	S 15,35
	Gef.	„ 63,22	„ 4,20	„ 17,12	„ 15,51.

1-Phenyl-3-thiobenzyl-triazol-5-allylsulfoharnstoff.

1 g des Triazols wird mit 0,3 g Allylsenföl in Pyridinlösung 5 Stunden lang zum Sieden erhitzt, aus Toluol weiße Nadeln, Schmelzpunkt 138°. Löslich in Pyridin, unlöslich in Wasser und Alkohol.

0,0923 g Subst.: 0,2020 g CO_2, 0,0379 g H_2O. — 0,0901 g Subst.: 14,8 ccm N (20°, 743 mm). — 0,1049 g Subst.: 0,1268 g $BaSO_4$.

$C_{19}H_{19}N_5S_2$	Ber.	C 59,85	H 4,98	N 18,37	S 16,80
	Gef.	„ 59,69	„ 4,59	„ 18,71	„ 16,60.

1-Phenyl-5-amido-3-thiobenzyl-triazol-dibenzoat.

Nach Schotten-Baumann. Aus verdünntem Alkohol. Verfilzte Nadeln. Schmelzp. 125°.

0,0955 g Subst.: 0,2491 g CO_2, 0,0384 g H_2O. — 0,0891 g Subst.: 9,0 ccm N (21°, 750 mm). — 0,1008 g Subst.: 0,0455 g $BaSO_4$.

$C_{29}H_{22}O_2N_4S$	Ber.	C 71,02	H 4,49	S 6,53	N 11,43
	Gef.	„ 71,14	„ 4,50	„ 6,20	„ 11,57.

1-Phenyl-5-amido-3-thiomethyl-triazol.

5 g Cyanamido-dithio-kohlensäure-dimethylester[2]) werden unter Eiskühlung mit 3,7 g Phenylhydrazin innig verrieben. Nach einiger Zeit setzt eine stürmische Reaktion unter Methylmercaptan-Entwicklung ein. Zur Entfernung des Mercaptans wird mit kalter verdünnter Natronlauge gewaschen und aus verdünntem Alkohol umgelöst. Mikroskopische Nadeln. Schmelzp. 105°. Löslich in Pyridin, Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser.

[1]) Kann nach Fromm und Schneider [A. **348**, 144 (1906)] besser nach Fromm und Göncz [A. **355**, 196 (1907)] dargestellt werden.

[2]) A. **331**, 286 (1904).

Digitized by Google

0,0935 g Subst.: 0,1803 g CO_2, 0,0393 g H_2O. — 0,0961 g Subst.: 23,2 ccm N (19°, 741 mm). — 0,0959 g Subst.: 0,1090 g $BaSO_4$.

$C_9H_{10}N_4S$	Ber.	C 52,42	H 4,85	N 27,18	S 15,53
	Gef.	„ 52,59	„ 4,70	„ 27,52	„ 15,61.

Monobenzoat. Nach Schotten-Baumann. Blättchen aus verdünntem Alkohol. Schmelzp. 118°.

0,1011 g Subst.: 0,2300 g CO_2, 0,0407 g H_2O. — 0,1177 g Subst.: 18,9 ccm N (21°, 747 mm). — 0,0927 g Subst.: 0,0709 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{14}NO_4S$	Ber.	C 61,94	H 4,51	N 18,06	S 10,32
	Gef.	„ 62,05	„ 4,50	„ 18,33	„ 10,50.

3-Amido-4-thiobenzyl-triazol.

5 g Cyanamido-dithio-kohlensäure-dibenzylester[1]) werden unter Eiskühlung mit 2 g Hydrazinhydrat innig verrieben. Stürmische Reaktion unter Benzylmercaptan-Entwicklung. Letzteres wird mit Wasserdampf abgetrieben. Glänzende Blättchen aus Wasser, löslich in absolutem Alkohol und Äther, unlöslich in Benzol. Schmelzp. 109°.

0,0980 g Subst.: 0,1883 g CO_2, 0,0411 g H_2O. — 0,0893 g Subst.: 21,2 ccm N (19°, 748 mm). — 0,1036 g Subst.: 0,1154 g $BaSO_4$.

$C_9H_{10}N_4S$	Ber.	C 52,42	H 4,85	N 27,18	S 15,53
	Gef.	„ 52,40	„ 4,69	„ 27,31	„ 15,30.

Chlorhydrat. Durch Lösen des Triazols in verdünnter Natronlauge und Versetzen mit überschüssiger Salzsäure. Aus Wasser, Schmelzp. 100°.

0,0978 g Subst.: 0,0565 g AgCl.

$C_9H_{11}N_4SCl$ Ber. Cl 14,64 Gef. Cl 14,29.

Dibenzoat. Nach Schotten-Baumann. Aus verdünntem Alkohol. Schmelzp. 148°.

0,0991 g Subst.: 0,2435 g CO_2, 0,0407 g H_2O. — 0,1131 g Subst.: 13,1 ccm N (19°, 743 mm). — 0,0944 g Subst.: 0,0522 g $BaSO_4$.

$C_{23}H_{18}O_2N_4S$	Ber.	C 66,67	H 4,34	N 13,53	S 7,73
	Gef.	„ 67,01	„ 4,59	„ 13,24	„ 7,59.

5-Thiobenzyl-triazol-3-phenylsulfoharnstoff.

1 g des Triazols wird in Pyridinlösung mit 0,4 g Phenylsenföl 1 Stunde lang gekocht. Aus verdünntem Alkohol. Schmelzp. 155°.

0,0968 g Subst.: 0,1947 g CO_2, 0,0389 g H_2O. — 0,0921 g Subst.: 16,5 ccm N (20°, 755 mm). — 0,0899 g Subst.: 0,1244 g $BaSO_4$.

[1]) A. 431, 196 (1904).

Digitized by Google

$C_{16}H_{15}N_5S_2$	Ber.	C 56,30	H 4,39	N 20,53	S 1877
	Gef.	„ 56,14	„ 4,60	„ 20,73	„ 19,02.

5-Thiobenzyl-triazol-3-allylsulfoharnstoff.

1 g der Base wird mit 0,3 g Allylsenföl in Pyridinlösung 5 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Aus verdünntem Alkohol. Seidenglänzende Nadeln. Schmelzp. 116°.

0,1199 g Subst.: 0,2255 g CO_2, 0,0535 g H_2O. — 0,0993 g Subst.: 20,1 ccm N (19°, 742 mm). — 0,0911 g Subst.: 0,1388 g $BaSO_4$.

$C_{13}H_{15}N_5S_2$	Ber.	C 51,25	H 4,91	N 23,00	S 20,98
	Gef.	„ 51,29	„ 4,99	„ 23,10	„ 20,92.

1-Phenyl-3-amido-5-thiomethyl-triazol-toluolsulfonat.

1 g des Phenylamido-thiomethyltriazols wird mit 1,2 g Toluolsulfochlorid in Pyridinlösung 20 Minuten unter Rückfluß gekocht und das Toluolsulfonat aus der Reaktionsmischung durch Wasser ausgefällt. Aus Alkohol. Schmelzp. 142°. Beständig gegen verdünnte Schwefelsäure.

0,0939 g Subst.: 0,1842 g CO_2, 0,0377 g H_2O. — 0,0914 g Subst. 12,3 ccm N (20°, 759 mm). — 0,0978 g Subst.: 0,1282 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{16}O_2N_4S_2$	Ber.	C 53,34	H 4,44	N 15,55	S 17,78
	Gef.	„ 53,50	„ 4,50	„ 15,66	„ 18,00.

1-Phenyl-3-amido-5-methylsulfon-triazol.

5 g des Thiomethyltriazols werden in Benzol aufgeschlemmt und mit wäßriger $KMnO_4$-Lösung so lange geschüttelt, bis die letztere nicht mehr entfärbt wird. Nach darauffolgender Behandlung mit schwefliger Säure wird das Sulfon als gelber Körper abgeschieden. Es gelingt nicht, die Substanz umzulösen, da sie in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist. Zur Reinigung wird sie mit Alkohol ausgekocht. Schmelzp. 304° (unscharf).

0,0894 g Subst.: 0,1492 g CO_2, 0,0335 g H_2O. — 0,1108 g Subst.: 23,2 ccm N (19°, 741 mm). — 0,0979 g Subst.: 0,0977 g $BaSO_4$.

$C_9H_{10}O_2N_4S$	Ber.	C 45,38	H 4,20	N 23,53	S 13,45
	Gef.	„ 45,52	„ 4,19	„ 23,87	„ 13,71.

Oxydationsprodukt des 1-Phenyl-3-amido-5-thiobenzyl-triazols.

2 g des Phenylamido-thiobenzyltriazols werden in Eisessiglösung so lange mit einer konz. $KMnO_4$-Eisessiglösung versetzt, bis die dunkelrote Flüssigkeit einen violetten Stich bekommt. Durch Verdünnen mit sehr viel Wasser wird das Oxydationsprodukt als hellrotes, in Alkohol und Äther mit blutroter Farbe lösliches Pulver abgeschieden. Reinigung durch wiederholtes Auskochen mit Wasser Löslich in Benzol, Pyridin, unlöslich in Wasser. Schmelzp. 140°

Digitized by Google

Der Stoff ist nicht das erwartete Sulfon, sondern eine sehr kompliziert zusammengesetzte Substanz vom doppelten Molekül des Ausgangsmaterials, augenscheinlich eine Azoverbindung.

0,0917 g Subst.: 0,2152 g CO_2, 0,0350 g H_2O. — 0,1054 g Subst.: 18,4 ccm N (20°, 745 mm). — 0,0969 g Subst.: 0,0811 g $BaSO_4$.

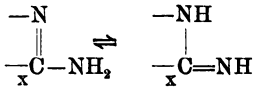
$C_{30}H_{24}N_8S_2$	Ber.	C 64,29	H 4,28	N 20,00	S 11,42
	Gef.	„ 64,00	„ 4,27	„ 19,94	„ 11,50.

Das Verhalten von Triazolen gegen Senföle;

von *Paul Fantl* und *Heinrich Silbermann.*

(Eingelaufen am 30. November 1928).

Fromm[1]) hat mit verschiedenen Mitarbeitern die bemerkenswerte Tatsache gefunden, daß manche heterocyclische Verbindungen, welche in ihrem Molekül die Gruppe

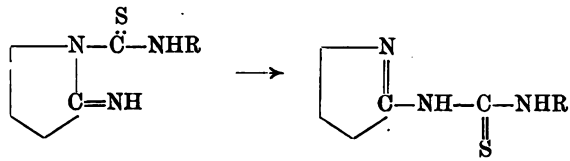


enthalten, mit Senfölen zwei in ihrem Verhalten verschiedene Verbindungen eingehen. Die eine Verbindung wird aus den Komponenten bei Zimmertemperatur, die andere bei höherer Temperatur erhalten. Die erste Verbindung geht bei Temperaturerhöhung über den Schmelzpunkt in die zweite stabile Form über. Eine Rückverwandlung in die labile Form findet nicht statt. Trotzdem die „labile" Verbindung bei Molekulargewichtsbestimmungen in niedrig schmelzenden Lösungsmitteln sich wie eine labile Additionsverbindung verhält — es wurde fast immer die Hälfte des zu erwartenden Molekulargewichtes gefunden — gelingt es doch nicht unter milden Bedingungen, etwa durch Säure, den Basenrest vom Senföl abzuspalten. Im Gegenteil durch

[1]) A. 447, 295 (1926); vgl. auch vorhergehende Abhandlung.

Digitized by Google

starke Säuren wird Ammoniak aus der labilen Verbindung abgespalten. Diese Erscheinungen haben Fromm veranlaßt, die labilen Sulfoharnstoffe als Abkömmlinge von sekundären Aminen und ihre stabilen Umwandlungsprodukte als Derivate eines primären Amins aufzufassen.



Diese Reaktion, welche ein deutliches Beispiel für das W. Ostwaldsche Gesetz von der Stufenfolge der chemischen Reaktionen darstellt und auch in manchen Fällen über die Tautomerieverhältnisse heterocyclischer Verbindungen Aufschluß geben kann, war der Anlaß, diese Untersuchungen auf *Triazole* auszudehnen.

3-Methyl-5-amino-1-2-4-triazol[1]) reagiert mit Phenylsenföl. In der Kälte wird ein Stoff vom Schmelzp. 137° gebildet, welcher bei 140° wieder erstarrrt und nach weiterem Erhitzen bei 197° schmilzt. Diese hochschmelzende Verbindung entsteht auch direkt aus den Komponenten in der Hitze bei Verwendung von höher siedenden Lösungsmitteln.

Eine Molekulargewichtsbestimmung des tiefer schmelzenden Stoffes in Phenol ergab Werte von etwa 130, während für den Phenylsulfoharnstoff sich ein Wert von 233 berechnet; man findet also rund die Hälfte des zu erwartenden Molekulargewichts.

Eine Molekulargewichtsbestimmung des Sulfoharnstoffs vom Schmelzp. 197° in Phenol ergibt Werte, welche für ein volles Molekül sprechen.

Die Reaktion des 3-Methyl-5-amino-1,2,4-triazols mit Phenylsenföl verläuft also ähnlich, wie in dem bei Fromm, Hahn und Leipert[2]) beschriebenen Fall. In der Kälte bildet sich eine labile Additionsverbindung, welche erst in der Hitze in die stabile Endform übergeht.

---

[1]) B. 26, 2598 (1893). [2]) A., a. a. O.

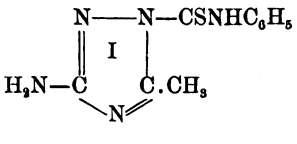
Digitized by Google

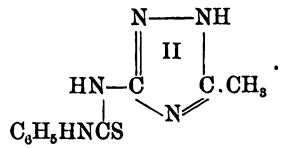
Nach den bisherigen Erfahrungen sollte der tiefer schmelzende Sulfoharnstoff in schwefelsaurer Lösung Ammoniak verlieren. Sämtliche Versuche, den Phenylsulfoharnstoff vom Schmelzp. 137° Ammoniak zu entziehen, schlugen jedoch fehl.

Daß der tiefer schmelzende Sulfoharnstoff hingegen eine freie Aminogruppe besitzt, konnte aus dem Ergebnis der Diazotierung und der darauf folgenden Kuppelung mit β-Naphtol recht wahrscheinlich gemacht werden.

Da man auf Grund der Molekulargewichtsbestimmungen in Phenol schließen kann, daß die Verbindung in ihre Komponenten zerfällt, so liegt die Vermutung nahe, daß es sich nur um eine Additionsverbindung und nicht um einen echten Sulfoharnstoff handelt. Das Phenylsenföl läßt sich aber weder durch Lösungsmittel, noch läßt sich die Base durch Säuren aus dem Komplex entfernen; auch Pikrinsäure liefert eine Verbindung, welche ihrer Zusammensetzung nach das Pikrat des Sulfoharnstoffs des Methylaminotriazols darstellt.

Dem Stoff vom Schmelzp. 137° kommt daher die Formel eines 3-Methyl-5-amino-1-2-4-triazol-2-phenylsulfoharnstoffs (I) zu. Der Stoff vom höheren Schmelzpunkt ist 3-Methyl-1-2-4-triazol-5-phenylsulfoharnstoff (II).



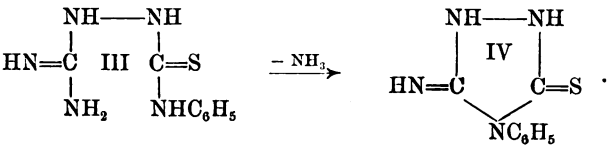


Das Methyl-aminotriazol reagiert auch leicht mit Allylsenföl; es entsteht aber sowohl in der Kälte als auch in der Hitze der gleiche Sulfoharnstoff (entsprechend II). Offenbar liegt die Umwandlungstemperatur unter Zimmertemperatur, so daß sofort die stabile Form erhalten wurde.

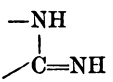
Auf der Suche nach anderen geeigneten Verbindungen wurde *Aminoguanidin-bicarbonat* mit Phenylsenföl umgesetzt, wobei Ammoniakabspaltung erfolgte und aus dem Reaktionsgemenge ein Stoff von der Bruttoformel $C_8H_8N_4S$ isoliert wurde.

Digitized by Google

Der Stoff hat deutlich saure Eigenschaften. Dieses Verhalten spricht dafür, daß der Schwefel sich nicht im Ring, sondern in der Seitenkette befindet. Er ist mit einer von Arndt[1]) auf anderem Wege hergestellten Substanz identisch. Die Reaktion ist somit auf folgendem Wege vor sich gegangen:

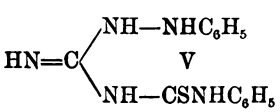


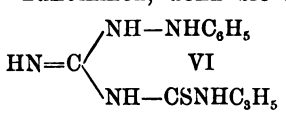
Es konnte jedoch weder aus dem 3-Thio-4-phenyl-5-amino-1-2-4-triazol (IV), noch aus dem Thiomethyl-, noch aus dem Thiobenzyl-Derivat trotz der zweifellos vorhandenen Gruppe

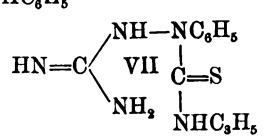


ein Phenyl- oder Allylsulfoharnstoff gefaßt werden. Phenylsenföl reagiert zwar mit dem Thiomethylderivat; das erhaltene Reaktionsprodukt steht aber in keinem einfachen Zusammenhang mit den Komponenten.

Analog dem Aminoguanidin wurde auch *Phenylaminoguanidin* mit Phenylsenföl umgesetzt. Der erhaltenen Substanz kann nur die Konstitution V zukommen, denn sie ist







identisch mit einem Stoff, der bereits von Fromm und Vetter[2]) aus Phenylthiuret und Phenylhydrazin erhalten wurde. Diese Autoren konnten nicht genau die Konstitution entscheiden. Durch die unabhängige Darstellungsweise ist die Konstitution dieser Substanz zugunsten V sichergestellt.

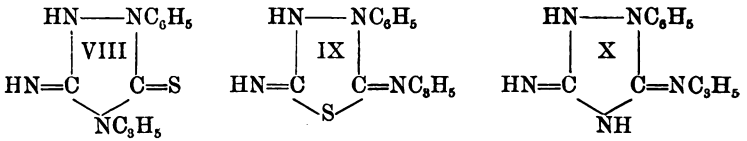
[1]) B. 55, 343, 354 (1922).

[2]) A. 356, 190 (1907).

Digitized by Google

Die Reaktion zwischen Phenyl-aminoguanidin und Allylsenföl erfolgt nach zwei Richtungen unter Bildung der Produkte VI und VII.

Während das Produkt VI leicht gefaßt werden konnte, verliert VII sehr leicht Ammoniak und geht in eine ringförmige Verbindung über. Zwischen den beiden Möglichkeiten eines Triazols (VIII) bzw. Thiobiazols (IX) konnte



wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge nicht entschieden werden. VI spaltet mit Alkali Schwefelwasserstoff ab und geht in das 2-Phenyl-3-allylamino-1-2-4-triazol über (X).

Dieses Triazol reagiert wieder mit Phenylsenföl. In der Kälte und in der Hitze entsteht aber nur ein und derselbe stabile Sulfoharnstoff. Allylsenföl wirkt nur bei höherer Temperatur ein.

Ferner wurde das nach Pellizzari[1]) dargestellte 1-Phenyl-5-amino-1-2-4-triazol mit Senfölen umgesetzt. Mit Allylsenföl reagiert es überhaupt nicht, mit Phenylsenföl entsteht ein Gemenge schwefelhaltiger Verbindungen, aus welchem der gesuchte Phenylsulfoharnstoff nur in sehr geringer Menge gewonnen werden konnte. Schließlich wurde noch nach Angaben von Cuneo[2]) das 2-Phenyl-3-methyl-5-amino-1-2-4-triazol dargestellt. Dieser Stoff reagiert mit Senfölen in der Kälte nicht. Die in der Hitze gewonnenen Sulfoharnstoffe zeigten keinerlei Tautomerisierungserscheinungen.

Anläßlich der Darstellung von Methylaminotriazol[3]) wurde beobachtet, daß beim Versetzen von Acetylaminoguanidin-nitrat mit Natriumcarbonat die alkalische Lösung eine tiefviolette Färbung annimmt. Bei näherer Untersuchung dieser Erscheinung ergab sich, daß die Färbung durch Spuren von Eisen-(III)-salzen hervorgerufen wurde, die sich im Natriumcarbonat vorfanden. Eine quantitative Verfolgung dieser Reaktion zeigte, daß das Acetylamino-

[1]) G. 31, I, 24 (1901).
[2]) G. 29, I, 24 (1899).
[3]) A. 303, 39 (1898).

Digitized by Google

guanidin-nitrat ein spezifisches, äußerst empfindliches Reagens auf dreiwertige Eisenionen darstellt.

$^1/_{100}$ mg Fe^{III} gibt in 3—4 ccm Wasser eine tiefe Violettfärbung; $^1/_{1000}$ mg Fe^{III} in 1 ccm gibt nach 10—15 Minuten eine eben noch sichtbare Violettfärbung, die nach 12—24 Stunden noch ein wenig kräftiger wird und jede Täuschungsmöglichkeit ausschließt.

Andere Kationen, soweit ihre Eigenfärbung die Reaktion nicht stört, hindern scheinbar nicht.

Phosphate und Acetate sind ohne merklichen Einfluß; dagegen stört die Anwesenheit von Weinsäure oder Glycerin, so daß das Auftreten der Violettfärbung bei Eisenspuren verhindert wird.[1])

Die vorliegende Untersuchung wurde noch zu Lebzeiten des Herrn Prof. Dr. Emil Fromm zu Ende geführt. Es war eine der letzten Arbeiten, welche wir mit unserem geschätzten Lehrer durchführen konnten.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von Aminoguanidin-bicarbonat.[2])

Das Aminoguanidin wurde nach einer Modifikation des Darstellungsverfahrens von K. A. Hoffmann[3]) aus technischem Na_2CN_2 mit sehr befriedigender Ausbeute gewonnen.

70—75 g techn. Dinatriumcyanamid werden unter guter Kühlung in 100 ccm Eiswasser gelöst. Die Lösung wird mit einer Aufschlämmung von 65 g ($^1/_2$ Mol.) Hydrazinsulfat in 150 ccm Wasser vermischt und unter Eiskühlung zuerst mit 2 n-Schwefelsäure und schließlich, um übermäßig große Flüssigkeitsvolumina zu vermeiden, mit etwa 50-proc. H_2SO_4 bis zur sauren Reaktion versetzt. Durch einen nachträglichen Zusatz von 0,5—1 g Na_2CN_2 wird bewirkt, daß die Reaktion wieder deutlich alkalisch wirkt. Das Reaktionsgemenge läßt man eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt hierauf 3—4 Stunden auf einem siedenden Wasserbade. Das Reaktionsgemisch wird hierauf heiß filtriert, mit einer gesättigten Lösung von 55 g $KHCO_3$ versetzt und abgekühlt. Während des Erkaltens leitet man durch die Lösung Kohlensäure und beschleunigt das Ausfallen des Aminoguanidinbicarbonats durch Reiben oder Impfen.

Zur vollständigen Abscheidung läßt man das Produkt 24 Stunden an einem kühlen Orte stehen, wäscht es gründlich nach dem Absaugen

[1]) Die Reaktion wird weiter verfolgt.

[2]) A. **270**, 1 (1892); **302**, 332 (1898).

[3]) B. **44**, 2731 (1911).

Digitized by Google

mit kaltem Wasser, bis es schneeweiß geworden ist, und trocknet über H_2SO_4. Schmelzp. 172° (nach Thiele 172°). Ausbeute 60—63 g, 90 bis 92 Proc. d. Th.

Das so gewonnene Aminoguanidin wird weiterhin nach der Vorschrift von Thiele-Heidenreich[1]) und Thiele-Manchot[2]) auf 3-Methyl-5-amino-1-2-4-triazol verarbeitet.

3-Methyl-5-amino-1-2-4-triazol-2-phenylsulfoharnstoff (I).

4 g (1 Mol) des Triazols werden in 20 ccm 96-proc. Alkohol gelöst und mit 5,5 g (1 Mol) Phenylsenföl vermischt. Man läßt die Mischung 12 Stunden in der Kälte stehen und läßt dann den Alkohol bei Zimmertemperatur aus einer flachen Schale verdunsten, wobei große tafelförmige Krystalle zurückbleiben. Sie werden nach dem Absaugen mit wenig Alkohol und mit viel Äther gewaschen und über H_2SO_4 getrocknet. Beim raschen Arbeiten kann die Substanz auch aus Alkohol, den man nur kurz aufsieden läßt — ohne daß der Stoff eine Veränderung erfährt — umkrystallisiert werden.

Beim Erhitzen im Röhrchen schmilzt der Sulfoharnstoff bei 137°, wird aber bei einer um 4—5° höheren Temperatur fest. Erhitzt man weiter, so tritt Schmelzen unter Zersetzung bei 197—199° ein. Im zugeschmolzenen Capillarrohr tritt das Schmelzen ohne Zersetzung bei 205° ein. Erhitzt man die Substanz während einiger Minuten auf 150 bis 155° und läßt dann wieder erkalten, so schmilzt sie ohne irgendwelche Veränderung bei 197—199°.

4,117 mg Subst.: 7,690 mg CO_2, 1,945 mg H_2O. — 2,762 mg Subst.: 0,725 ccm N (17°, 744 mm). — 0,0253 g Subst.: in 3 g Phenol $\Delta = 0{,}445°$.

$C_{10}H_{11}N_5S$	Ber.	C 51,50	H 4,72	N 30,03	M 233
	Gef.	„ 50,94	„ 5,28	„ 30,25	„ 136.

Isomere Verbindung (II). Bringt man äquimolekulare Mengen des Triazols mit Phenylsenföl in siedendem Amylalkohol zur Reaktion, so fällt nach zweistündigem Erhitzen der Sulfoharnstoff vom Schmelzp. 197—199° aus.

0,0322 g Subst. in 3 g Phenol: $\Delta = 0{,}365°$.

Ber. M 233 Gef. M 211.

Pikrat: 0,5 g des Sulfoharnstoffs vom Schmelzp. 137° werden in Alkohol gelöst und mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäure-

[1]) B. 26, 2599 (1893). [2]) A. 303, 39 (1898).

Digitized by Google

lösung vermischt. Es scheidet sich sofort das Pikrat aus, das, aus Alkohol umkrystallisiert, goldgelbe Nadeln vom Schmelzp. 217° bildet.

3,735 mg Subst.: 0,805 ccm N (21°, 746 mm).

Ber. N 24,24 Gef. N 24,56.

3-Methyl-1-2-4-triazol-5-allylsulfoharnstoff.

2 g des Thieleschen Triazols und 2 g Allylsenföl werden in 15 ccm Alkohol gelöst und bis zur Verdunstung des Alkohols stehen gelassen. Die zurückbleibende Krystallmasse wird auf Ton abgepreßt und mit Äther zur Entfernung des Überschusses an Senföl gewaschen. Die so gereinigte Substanz schmilzt bei 125°. Löst man die Krystalle in heißem Alkohol und versetzt die Lösung mit Wasser, so scheiden sich beim Erkalten weiße verfilzte Nadeln, die ebenfalls bei 125° schmelzen, aus. Erhitzt man noch höher, so entweichen aus der Flüssigkeit Gasbläschen, von einem Erstarren ist jedoch nichts zu bemerken. Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser, unlöslich in Äther und Petroläther.

3,367 mg Subst.: 5,213 mg CO_2, 1,675 mg H_2O. — 2,440 mg Subst.: 0,755 ccm N (20°, 746 mm). — 0,0766 g Subst.: 0,0923 g $BaSO_4$.

$C_7H_{11}N_5S$	Ber.	C 42,64	H 5,58	N 35,53	S 16,25
	Gef.	„ 42,22	„ 5,56	„ 35,39	„ 16,55.

Den gleichen Stoff erhält man auch durch einstündiges Kochen äquimolekularer Mengen von Methylaminotriazol und Allylsenföl in Amylalkohol.

3-Thio-4-phenyl-5-amino-1-2-4-triazol (IV).

5 g feingepulvertes Aminoguanidin-bicarbonat werden in 40 ccm absolutem Alkohol aufgeschlämmt und mit 5 g Phenylsenföl versetzt. Beim Erhitzen auf einem siedenden Wasserbade setzt die Reaktion nach und nach ein, wie an einer immer lebhafter werdenden Entwicklung von CO_2, H_2S und NH_3 zu erkennen ist. Nach 3—4 Stunden hört die Gasentwicklung auf. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man noch einige Zeit und läßt dann die sirupöse Masse erkalten. Nach längerem Stehen scheidet sich das Triazol ab, das abgesaugt und hierauf mehrmals

Digitized by Google

mit Chloroform zur Entfernung von Thiocarbanilid ausgelaugt wird. Nach öfterem Umkrystallisieren aus viel absolutem Alkohol schmilzt die Verbindung bei 264°.

Aus gesättigten Lösungen fällt der Körper in der Hitze in Form oktaedrischer Krystalle aus. Unterkühlt man dagegen die Lösungen der Substanz und läßt bei Zimmertemperatur krystallisieren, so werden Tafeln erhalten, welche sich deutlich von der anderen Krystallform unterscheiden. Dieser Befund war zunächst sehr störend, weil bei Krystallisationen beide Formen auftraten und das Reaktionsprodukt für eine Gemenge gehalten wurde. Die Untersuchung der beiden Krystallformen ergab jedoch die chemische Identität derselben.

Arndt[1]) hat aus verdünntem Alkohol dasselbe Triazol krystallwasserhaltig bekommen.

0,1004 g Subst.: 0,1826 g CO_2, 0,0405 g H_2O. — 3,056 mg Subst.: 0,801 ccm N (27°, 745 mm). — 0,0823, 0,0699 g Subst.: 0,1004, 0,0865 g $BaSO_4$.

$C_3H_6N_4S$	Ber.	C 50,00	H 4,16	N 29,17	S 16,67
	Gef.	„ 49,60	„ 4,51	„ 29,23	„ 16,75, 16,99.

Benzylderivat: 0,5 g der Verbindung IV werden unter Zusatz von 0,14 g pulverisierter Kalilauge in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 0,33 g Benzylchlorid vermischt. Die Flüssigkeit erwärmt sich unter Abscheidung von KCl. Zur Vervollständigung der Reaktion bringt man die Lösung kurz zum Aufkochen und filtriert vom KCl ab. — Nach Versetzen mit dem dreifachen Volumen Wasser fällt ein gelbliches Öl aus, das durch Kratzen leicht zum Erstarren gebracht wird. Aus verdünntem Methylalkohol derbe Prismen vom Schmelzp. 172°. Löslich in verdünnter Salz- und Essigsäure, unlöslich in Laugen.

3,253 mg Subst.: 0,547 ccm N (14°, 749 mm). — 6,347 mg Subst.: 5,413 mg $BaSO_4$.

$C_{15}H_{14}N_4S$	Ber.	N 19,86	S 11,35
	Gef.	„ 19,71	„ 11,71.

Dibenzylderivat: 2 g der Verbindung IV und 0,3 g Natrium werden in 10 ccm Alkohol gelöst, mit 2,5 g Benzylchlorid vermischt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Beim Ausgießen dieses Reaktionsproduktes in Wasser scheidet sich ein gelbes Öl ab, das nur schwer erstarrt. Die harzige gelbe Masse wird auf Ton gepreßt und aus Alkohol unter sehr vorsichtigem Wasserzusatz umkrystallisiert. Die Substanz neigt sehr zum Verschmieren, ist in Wasser unlöslich, spielend löslich in Methyl- und Äthylalkohol. Gelbe glitzernde Nadeln vom Schmelzpunkt 137°. Das Dibenzylderivat ist im Gegensatz zum Monobenzylderivat in Salz- und Essigsäure unlöslich.

---

[1]) B. 55, 354 (1922).

Digitized by Google

5,114, 3,272 mg Subst. 0,662 ccm N (19°, 750 mm); 0,425 ccm N (20°, 755 mm). — 7,169 mg Subst.: 4,690 mg $BaSO_4$.

$C_{22}H_{20}N_4S$	Ber.	N 15,05	S 8,60
	Gef.	„ 14,94, 15,04	„ 8,98.

Tribenzoat: 1 g des Triazols wird in 2 n-NaOH gelöst und mit Benzoylchlorid (1 ccm) geschüttelt; es scheidet sich ein gelber flockiger Körper aus, der mit Lauge und Wasser gründlich gewaschen und mehrmals aus wäßrigem Aceton umkrystallisiert wird. Derbe weiße Nadeln vom Schmelzp. 138°.

5,930, 2,733 mg Subst.: 0,564 ccm N (20°, 746 mm); 0,273 ccm N (21°, 745 mm). — 6,259 mg Subst.: 3,094 mg $BaSO_4$.

$C_{29}H_{20}O_3N_4S$	Ber.	N 11,11	S 6,35
	Gef.	„ 10,88, 11,37	„ 6,79.

Alle Bemühungen, an das Thiobenzylderivat 1 Molekül Allyl- oder Phenylsenföl anzulagern, blieben erfolglos. Auch nach stundenlangem Kochen in Pyridin oder Xylol, wie auch beim Zusammenschmelzen der Komponenten konnte nur das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Das nach Arndt dargestellte 3-Thiomethyl-4-phenyl-5-amino-1-2-4-triazol verhält sich Allylsenföl gegenüber völlig analog. Hingegen erhält man beim Kochen mit der äquimolekularen Menge Phenylsenföl ein in Wasser unlösliches Öl, das beim Durchschütteln mit Äther fest wird. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol–Äther und Aceton–Wasser erhält man haarfeine, weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 204°.

5,110, 3,897 mg Subst.: 10,829, 8,275 mg CO_2, 2,116, 1,637 mg H_2O. — 4,974, 3,622, 3,321 mg Subst.: 0,993 ccm N (12°, 749 mm); 0,733 ccm N (15°, 749 mm); 0,656 ccm N (9°, 752 mm). — 3,619 mg Subst.: 3,520 mg $BaSO_4$.

Die Resultate stimmen noch am besten für folgende Bruttoformeln:

$C_{23}H_{24}N_8S_2$	C 57,98	H 5,04	N 23,53	S 13,44
$C_{23}H_{22}N_8S_2$	„ 58,23	„ 4,64	„ 23,63	„ 13,50.
Gef.	C 57,80, 57,91	H 4,63, 4,70	N 23,56, 23,64, 23,66	S 13,36.

Die Konstitution dieses Stoffes konnte nicht aufgeklärt werden.

Darstellung von Phenylamino- und Aminophenyl-guanidin.

In der von Pellizzari[1]) angegebenen Reaktion läßt sich an Stelle des freien Cyanamids das technische Dinatriumcyanamid verwenden.

[1]) G. 21, 333 (1882); 26, I, 185 (1887).

Digitized by Google

100 g Phenylhydrazin-chlorhydrat werden in eine mit HCl neutralisierte Lösung von 150—160 g (ein Überschuß fördert die Ausbeute erheblich) Na_2CN_2 in 500 ccm Wasser eingetragen und nach Zusatz von 500 ccm Alkohol durch 15 Stunden am Wasserbade erhitzt. Es ist notwendig, die Flüssigkeit von Zeit zu Zeit auf ihre Reaktion zu prüfen und sobald diese alkalisch wird, mit der erforderlichen Menge HCl zu neutralisieren. Nachher bringt man das Reaktionsgemenge im Vakuum zur Trockne und zieht es 2—3mal mit 96-proc. Alkohol (etwa 300 ccm) aus. Die alkoholischen Filtrate verarbeitet man dann weiterhin nach Pellizzari. Ausbeute an Phenylaminoguanidin-chlorhydrat 60 g entsprechend 55 Proc. d. Th.; an dem nicht umkrystallisierten salpetersauren Salz von Benzalamino-phenylguanidin 20 g. Zwecks Verbesserung der Ausbeute an Aminophenylguanidin wurde versucht, Na_2CN_2 an verschiedene Derivate des Phenylhydrazins, in denen die primäre Aminogruppe durch Substituenten geschützt war, anzulagern. Zur Reaktion gelangte das Benzalphenylhydrazin, das as-Acetylphenylhydrazin und Phenylhydrazin in Gegenwart von Aceton. In den beiden ersten Fällen konnte nur das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden, im letzten Falle konnte trotz Gegenwart von Aceton die Reaktion nicht zugunsten des Aminophenylguanidins beeinflußt werden. Der einzige gangbare Weg zur Förderung der Bildung des letztgenannten Stoffes war die Anwendung eines Überschusses an Na_2CN_2 unter gleichzeitiger Steigerung der Acidität der Reaktionsflüssigkeit. Wenn auch die kongosaure Reaktion die Anlagerung des Cyanamids erschwert und dabei auch wahrscheinlich eine hydrolytische Zerstörung des letzteren erfolgt, so gelang es immerhin, die Menge des salpetersauren Salzes vom Benzalaminophenylguanidin unter den zuletzt genannten Bedingungen fast auf das Doppelte zu steigern.

Phenylaminoguanidin-phenylsulfoharnstoff (V).

2 g Phenylaminoguanidin-chlorhydrat werden mit 0,6 g Kalilauge und 1,44 g Phenylsenföl in 20 ccm Alkohol 5 Stunden lang gekocht. Man filtriert heiß vom abgeschiedenen Chlorkalium ab und kocht dies abermals mit 10 ccm Alkohol aus. Aus den vereinigten alkoholischen Filtraten scheidet sich beim Erkalten ein Körper aus, der, aus Alkohol umgelöst, bei 167° schmilzt und sich auch in seinen anderen Eigenschaften mit dem von Fromm und Vetter beschriebenen Phenylaminoguanidin-phenylsulfoharnstoff V als identisch erweist.

3,040 mg Subst.: 0,631 ccm N (17°, 752 mm).

$C_{14}H_{15}N_5S$ Ber. N 24,56 Gef. N 24,18.

Digitized by Google

Phenylaminoguanidin-allylsulfoharnstoff (VI).

5 g Phenylaminoguanidin-chlorhydrat und 1,5 g gepulvertes Kaliumhydrat werden zusammen mit 2,67 g Allylsenföl in 20 ccm Alkohol am Wasserbad 2—3 Stunden gekocht und heiß von KCl abfiltriert. Der beim Erkalten ausgeschiedene Körper wird auf Zusatz von Tierkohle mehrmals aus einem Gemisch von Aceton–Wasser umkrystallisiert, perlmutterglitzernde Blättchen, die Thiocarbanilid täuschend ähnlich sehen und bei 128° schmelzen. Löslich in Alkohol und Aceton, schwer in Wasser.

3,001 mg Subst.: 0,729 ccm N (19°, 755 mm). — 7,578 mg Subst.: 7,305 mg $BaSO_4$.

$C_{11}H_{15}N_5S$	Ber.	N 28,11	S 12,85
	Gef.	„ 28,21	„ 13,24.

Aus den Mutterlaugen läßt sich beim Einengen ein mit viel harzartigen Produkten verunreinigter Körper in geringer Menge gewinnen, der, aus Wasser–Aceton mehrmals umgelöst, schwach rötliche Blättchen vom Schmelzp. 204° (unter Zersetzung) bildet. Löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aceton. Auf Grund der Analyse kommt dieser Verbindung die Bruttoformel $C_{11}H_{12}N_4S$ und die Konstitution einer der beiden im theoretischen Teil in Erwägung gezogenen Formeln VIII oder IX zu.

3,666 mg Subst.: 0,769 ccm N (15°, 742 mm). — 4,311 mg Subst.: 4,394 mg $BaSO_4$.

$C_{11}H_{12}N_4S$	Ber.	N 24,14	S 13,79
	Gef.	„ 24,27	„ 14,00.

2-Phenyl-3-allylamino-5-amino-1-2-4-triazol (X).

Wird der oben erwähnte Phenylaminoguanidin-allylsulfoharnstoff mit wäßrig-alkoholischer Lauge 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, so scheidet sich ein beim Erkalten fest werdendes Öl ab. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol ist der Körper schwefelfrei und schmilzt bei 74°.

0,0934 g Subst.: 0,2093 g CO_2, 0,0534 g H_2O. — 3,265 mg Subst.: 0,918 ccm N (21°, 752 mm).

$C_{11}H_{13}N_5$	Ber.	C 61,39	H 6,04	N 32,56
	Gef.	„ 61,12	„ 6,38	„ 32,30.

2-Phenyl 3-allylamino-1-2-4-triazol-5-phenylsulfoharnstoff.

Äquimolekulare Mengen von dem 2-Phenyl-3-allylamino-5-amino-1-2-4-triazol und von Phenylsenföl werden in Pyridinlösung 20 Minuten

Digitized by Google

lang gekocht. Beim Eingießen in Wasser scheidet sich der Sulfoharnstoff aus. Aus Alkohol Schmelzp. 192°.

3,553 mg Subst.: 0,733 ccm N (21°, 755 mm). — 4,817 mg Subst.: 3,325 mg $BaSO_4$.

$C_{18}H_{18}N_6S$	Ber.	N 24,00	S 9,14
	Gef.	„ 23,80	„ 9,48.

Denselben Körper erhält man auch beim Eindunsten einer alkoholischen Lösung äquimolekularer Mengen der beiden Komponenten bei Zimmertemperatur. Der Rückstand wird mit Alkohol und Äther gewaschen und schmilzt, so behandelt, bei 187°, ohne daß vorher ein Sintern oder Schmelzen wahrgenommen werden kann. Nach einmaligem Umlösen aus Alkohol Schmelzp. 192°.

In gleicher Weise, wie der Phenyl- wird auch der *Allyl*-sulfoharnstoff gewonnen. Aus verdünntem Alkohol weiße Nädelchen vom Schmelzp. 120°.

3,138 mg Subst.: 0,746 ccm N (24°, 737 mm).

$C_{15}H_{18}N_6S$	Ber.	N 26,75	Gef. N 26,50.

Im Gegensatz zum Phenylsenföl reagiert das Allylsenföl mit diesem Triazol in der Kälte nicht.

1-Phenyl-1-2-4-triazol-5-phenylsulfoharnstoff.

Das 1-Phenyl-5-amino-1-2-4-triazol[1]) lieferte nach 12stündigem Kochen mit 1,1 Mol. Phenylsenföl in Pyridinlösung den Phenylsulfoharnstoff in sehr geringer Ausbeute. Beim Fällen der Pyridinlösung mit Wasser scheidet sich nämlich ein Gemenge von schwefelhaltigen Körpern aus, aus dem nach Auslaugen mit Chloroform und Petroläther nur eine geringe Menge des gesuchten Stoffes gewonnen werden kann. Nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol Schmelzp. 128°.

3,878 mg Subst.: 0,762 ccm N (13°, 763 mm). — 5,713 mg Subst.: 4,621 mg $BaSO_4$.

$C_{15}H_{13}N_5S$	Ber.	N 23,73	S 10,85
	Gef.	„ 23,54	„ 11,11.

Mit Allylsenföl konnte das letztgenannte Triazol trotz zahlreicher Versuche nicht umgesetzt werden.

2-Phenyl-3-methyl-1-2-4-triazol-5-phenylsulfoharnstoff.

1 g des Triazols[2]) wird mit 0,8 g Phenylsenföl in 10 ccm Pyridin $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt und darauf in viel Wasser eingegossen. Das erstarrende Öl kann aus Benzol oder Toluol umkrystallisiert werden und schmilzt bei 181°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol.

[1]) a. a. O. [2]) G. 29, I, 94 (1890).

Digitized by Google

4,270, 3,835 mg Subst.: 0,857 ccm N (19°, 747 mm); 0,772 ccm N (23°, 745 mm). — 8,434 mg Subst.: 6,441 mg $BaSO_4$.

$C_{16}H_{15}N_5S$	Ber.	N 22,65	S 10,35
	Gef.	„ 23,06, 22,75	„ 10,48.

Versuche, das Phenylmethyl-aminotriazol mit Phenylsenföl in der Kälte in alkoholischer Lösung in Reaktion zu bringen, lieferten kein positives Ergebnis.

2-Phenyl-3-methyl-1-2-4-triazol-5-allylsulfoharnstoff.

1 g des Triazols wird mit 0,57 g Allylsenföl in Pyridin gekocht und das Reaktionsprodukt mit Wasser gefällt.

Aus Alkohol weiße Nadeln vom Schmelzp. 158°.

4,881 mg Subst.: 1,090 ccm N (23°, 752 mm).

$C_{13}H_{15}N_5S$	Ber.	N 25,64	Gef. N 25,48.

Monoacyl-Derivate der Chinasäure. III.[1] Synthese der 4-(p-Oxy-benzoyl)-chinasäure;

von *Karl Josephson.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Stockholm.]

(Eingelaufen am 30. November 1928.)

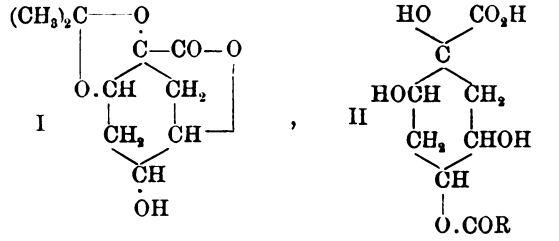
In der ersten Mitteilung über Monoacyl-Derivate der Chinasäure habe ich gezeigt, daß die Kupplung des von H. O. L. Fischer[2]) zuerst dargestellten Aceton-chinids (I) mit Säurechloriden in Pyridinlösung zu 4-Acyl-Derivaten des Aceton-chinids führt. Wie in der zweiten Mitteilung gezeigt wurde, läßt sich die saure Verseifung der so gewonnenen 4-Benzoyl- und 4-Cinnamoyl-aceton-chinide in Aceton–Wasserlösung so leiten, daß neben der Abspaltung

[1]) I. Mitt. B. **60**, 2270 (1927); vgl. Ark. Kemi, Mineral. Geol. 9, Nr. 39 (1927); II. Mitt. B. **61**, 911 (1928).

[2]) B. **54**, 775 (1921); **60**, 485 (1927). Die Aufklärung der Konstitution der Chinasäure und des Aceton-chinids verdankt man P. Karrer, Rose Widmer und P. Riso, Helv. chim. Acta 8, 195 (1925).

Digitized by Google

des Acetonrestes auch die Aufsprengung des Lactonringes erfolgt, ohne daß eine nennenswerte Sprengung der Depsidbindung (Abspaltung von Benzoesäure bzw. Zimtsäure) eintritt. Wie im Falle der Benzoyl-chinasäure weiter gezeigt wurde, tritt bei dieser sauren (wie auch bei der alkalischen) Verseifung keine Acylwanderung ein, so daß also den gewonnenen Monoacyl-verbindungen der Chinasäure die Formulierung II zukommt.



Durch diese Ergebnisse war also ein Weg zur synthetischen Darstellung von Depsiden der Chinasäure mit bekannter Konstitution gegeben. Die Synthese solcher Verbindungen beansprucht besonders deshalb Interesse, weil die in den Kaffeebohnen vorkommende sog. Chlorogensäure (früher Kaffeegerbsäure genannt) nach K. Freudenberg[1]) ein Depsid der Chinasäure mit der Kaffeesäure darstellt. In Anbetracht der großen Verbreitung der Chinasäure in der Natur scheint es weiter nicht ausgeschlossen, daß auch andere ähnliche Depside der Chinasäure in der Natur vorkommen und aufgefunden werden können.

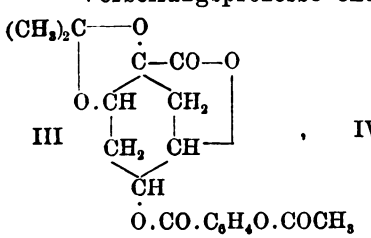
Die Darstellung des 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinids (III) in der von mir zuerst im Falle des Benzoyl-aceton-chinids erprobten Weise ist schon in einer Mitteilung von P. Karrer und K. P. Link[2]) beschrieben worden. Dieselben Autoren teilen auch mit, daß sie Versuche zur Abspaltung des Acetylrestes sowie zur Aufsprengung des Lactonrings in dem 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinid unternommen haben, daß aber von diesen Versuchen nur die ersteren Erfolg hatten. Die erwähnten Forscher konnten also durch

[1]) B. 53, 232 (1920). [2]) Helv. chim. Acta 10, 794 (1927).

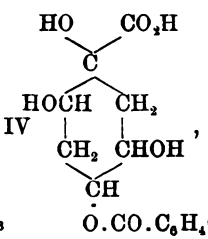
Digitized by Google

alkalische Verseifung den Acetylrest abspalten und sind so zu dem 4-(p-Oxy-benzoyl)-aceton-chinid, allerdings nur in einer Ausbeute von 18—20 Proc. der Theorie, gelangt. Nach den früheren Erfahrungen über die alkalische Verseifung des 4-Benzoyl-chinids (Josephson) und des 4-Anisoyl-chinids (Karrer und Link) dürfte man bei weiterer alkalischer Verseifung des 4-(p-Oxy-benzoyl)-aceton-chinids nur mit sehr geringer Ausbeute weiter kommen.

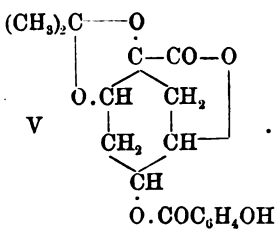
Nachdem Herr Professor P. Karrer mir mitgeteilt hat, daß er die Depside der Chinasäure nicht weiter bearbeiten wird, sondern mir den weiteren Ausbau des Gebietes überlassen hat, habe ich die guten Erfahrungen bei der sauren Verseifung des 4-Benzoyl-aceton-chinids und des 4-Cinnamoyl-aceton-chinids auf das neue Acyl-Derivat des Aceton-chinids zu übertragen versucht. Die Vorteile der sauren Verseifung gegenüber der alkalischen haben sich nun auch bei dem 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinid voll bestätigt. Es gelang nämlich, die Verseifung der letzteren Verbindung mit Salzsäure in Aceton–Wasserlösung in der Weise durchzuführen, daß bei gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppe im p-Acetoxy-benzoyl-rest und des Acetonrestes in der Verbindung auch der Lactonring hydrolysiert wird, so daß die 4-p-Oxy-benzoyl-chinasäure (IV) als Hauptprodukt der Verseifungsprozesse entsteht.



III ,



IV ,



V .

Die neue synthetisch gewonnene Monoacyl-verbindung der Chinasäure stellt ein echtes Depsid der Chinasäure mit gerbstoff-ähnlichen Eigenschaften dar. Die Substanz, welche aus organischen Lösungsmitteln noch nicht in krystallisierter Form erhalten werden konnte, bildet beim Eindunsten der wäßrigen Lösung eine glasartige Masse, welche sich beim Reiben zu einem weißen bei etwa 108—112° schmelzenden Pulver zerkleinern läßt. Bei Zusatz von Wasser zu diesem Pulver trat eine geringe Quellung ein, und dann löste sich die Substanz

Digitized by Google

leicht zu einer klaren Lösung. Auch in Alkohol und Aceton sowie in heißem Essigester war das Präparat leicht löslich. Die Gerbstoffeigenschaften sind, wie zu erwarten war, schwach. Die 4-proc. wäßrige Lösung gab mit 1-proc. Leimlösung geringe, bei Anwesenheit von Kochsalz aber starke Trübung. Mit Brucin- oder Chinin-acetat trat keine Fällung ein. Für polarisiertes Licht ist das Depsid linksdrehend.

Der hohe Reinheitsgrad des Präparates ergibt sich außer aus der Elementaranalyse aus dem Verhalten bei der Neutralisation mit Natronlauge. Mit Phenolphtalein als Indicator läßt sich die Substanz wegen der Anwesenheit einer Phenolgruppe nicht titrieren. Bei Anwendung von Dibrom-thymol-sulfo-phtalein als Indicator konnte aber die Carboxylgruppe titriert werden; bei Anwendung von Nitramin wurde auch die Phenolgruppe mittitriert, so daß das Äquivalentgewicht im letzteren Falle gleich der Hälfte des bei der Titrierung der Carboxylgruppe allein erhaltenen Wertes gefunden wird.

Indicator	Dibrom-thymol-sulfo-phtalein	Nitramin
p_H	~ 7,5	~ 11,5
Äquiv.-Gew. gef.	320	159
Äquiv.-Gew. ber.	312	156

Durch dieses Ergebnis ist also die Anwesenheit einer freien Carboxylgruppe und einer freien Phenolgruppe nachgewiesen. Hätte die Substanz etwas abgespaltene p-Oxy-benzoesäure in nennenswerter Menge enthalten, so müßte die Titration ein ganz anderes Ergebnis gegeben haben.

Die Konstitution der durch saure Verseifung der 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinids erhaltenen p-Oxy-benzoyl-chinasäure ergibt sich aus dem Resultat der Reacetonisierung des Depsids. Seine Behandlung mit trockenem Aceton, welches 1 Proc. trockenes HCl enthält, führt nämlich zu einer Substanz, die wegen ihrer Überführbarkeit in 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinid (III) bei Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin als 4-(p-Oxy-benzoyl)-aceton-chinid (V) charakterisiert ist. Die letztere Verbindung haben, wie erwähnt, P. Karrer und K. P. Link durch alkalische Verseifung des entsprechenden Acetylkörpers erhalten. Diese Autoren geben als Schmelzpunkt der Verbindung 179—180° (nach vorheriger Sinterung) an. Die von mir durch Acetonisierung der 4-(p-Oxy-benzoyl)-chinasäure erhaltene Verbindung schmolz aber bei 191—192° (korr.). Durch das

Digitized by Google

Ergebnis der Acetylierung, wodurch ein mit dem Kupplungsprodukt des Aceton-chinids mit p-Acetoxy-benzoyl-chlorid identischen Körper erhalten wurde, ist aber die Konstitution der von mir erhaltenen bei 191—192° schmelzenden Verbindung festgelegt.

Beschreibung der Versuche.

4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinid (III).

Das Aceton-chinid habe ich durch Kondensation der Chinasäure mit salzsäurehaltigem Aceton dargestellt. Das p-Acetoxy-benzoyl-chlorid wurde nach der von E. Fischer und A. R. Kadisadé[1]) angegebenen Methode dargestellt. Bei der zur Reinigung vorgenommenen Vakuumdestillation des Säurechlorids ging dieses unter 15 mm Druck bei 150—152° (korr.) über. E. Fischer und Kadisadé geben den Siedepunkt bei 11—12 mm Druck zu 145—146° an, während in dem Patent der Firma J. D. Riedel[2]) der $Siedep._{12}$ zu 161—162° angegeben wird. Mein Befund kann also als eine Bestätigung der Fischerschen Angabe betrachtet werden.

Der von P. Karrer und K. P. Link angewandten Arbeitsweise zur Kupplung des Aceton-chinids mit dem p-Acetoxy-benzoyl-chlorid wurde dahin abgeändert, daß die Reaktion in Chloroformlösung durchgeführt wurde, wodurch erreicht wurde, daß die Reinigung des Reaktionsproduktes sich einfacher stellte.

Zu einer Lösung von 3,31 g p-Acetoxy-benzoyl-chlorid und 3,58 g Aceton-chinid in 15 ccm trockenem Chloroform wurden 3 ccm trockenes Pyridin gesetzt. Nach 3 Tagen wurde die Chloroformlösung nach Kühlung zuerst mit kalter verdünnter Schwefelsäure, dann mit kaltem Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Lösung mit Chlorcalcium wurde das Chloroform unter vermindertem Druck verdampft. Die zurückbleibende Substanz wurde in heißem Aceton aufgenommen und die Lösung mit etwas angewärmtem Wasser versetzt. Beim Abkühlen der Lösung schied sich die Substanz in krystallisierter Form aus. Nach einmaliger Umkrystallisation in derselben Weise waren die erhaltenen

[1]) B. 52, 72 (1919). [2]) C. 1910, II, 516.

Digitized by Google

Nadeln nach Trocknen analysenrein. Schmelzp. 166—167° (korr.). Ausbeute 3 g.

4,825 mg Subst.: 10,700 mg CO_2, 2,323 mg H_2O.

$C_{19}H_{20}O_8$ (376,16)	Ber.	C 60,61	H 5,36
	Gef.	„ 60,48	„ 5,39.

Optische Drehung: 0,1940 g Subst., in Chloroform zu 5,00 ccm gelöst, ergab, im 0,5-dm-Rohr polarisiert, die Drehung + 0,23° (gelbes Hg-Licht).

$$[\alpha]^{20}_{\text{Hg gelb}} = 0{,}23^\circ \cdot 5{,}00 / 0{,}5 \cdot 0{,}1940 = +11{,}9^\circ.$$

4-(p-Oxy-benzoyl)-chinasäure (IV).

2 g 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-aceton-chinid wurden in 15 ccm Aceton und 5 ccm 4 n-Salzsäure aufgeschlämmt. Beim Erwärmen der Reaktionsmischung unter Rückfluß bei einer Wasserbadtemperatur von 65—70° trat innerhalb weniger Minuten vollständige Auflösung der Substanz ein. Die Erwärmung wurde zunächst 30 Minuten fortgesetzt, dann wurden noch 5 ccm auf 65° vorgewärmter 4 n-Salzsäure hinzugesetzt und noch 2 Stunden lang bei 65° gehalten.

Hiernach wurde die Lösung vorsichtig unter vermindertem Druck auf ein kleines Volumen eingedampft und dann im Vakuumexsiccator bei 1 mm Druck über festem Kaliumhydroxyd aufbewahrt, bis alle Essigsäure sich verflüchtigt hatte. Schließlich wurde die zurückbleibende glasartige Substanz nach dem Zerkleinern mit heißem Essigester behandelt, und die Lösung mit Petroläther gefällt. Diese Operation wurde einmal wiederholt. Beim gründlichen Auswaschen mit Petroläther unter stetem Reiben wurde die 4-(p-Oxy-benzoyl)-chinasäure als ein feines, rein weißes Pulver erhalten. Um die letzten Reste von organischen Lösungsmitteln wegzutreiben, wurde die Substanz in warmem Wasser gelöst, und die wäßrige Lösung im Vakuumexsiccator wieder eingedampft. Auch diesmal blieb die Substanz zunächst als eine glasartige Masse zurück, welche jedoch beim Reiben in ein weißes Pulver überging. Das so erhaltene Präparat schmolz im Capillarrohr erhitzt bei etwa 108 bis 112°. Ausbeute 0,9 g (54% der Theorie).

Digitized by Google

4,950 mg Subst.: 9,795 mg CO_2, 2,35 mg H_2O.

$C_{14}H_{16}O_8$ (312,13) Ber. C 53,84 H 5,17
Gef. „ 53,97 „ 5,31.

Bestimmung des Äquivalentgewichtes.

A. Dibrom-thymol-sulfo-phtalein als Indicator: 36,0 mg Subst. verbrauchten 1,18 ccm 0,0953 n-NaOH.

$C_{13}H_{15}O_6.COOH$ Ber. Äquiv.-Gew. 312 Gef. Äquiv.-Gew. 320.

B. Nitramin als Indicator: 52,5 mg Subst. verbrauchten 1,51 ccm 0,218 n-NaOH.

$C_{13}H_{14}O_5<\begin{matrix}COOH\\OH\end{matrix}$ Ber. Äquiv.-Gew. 156. Gef. Äquiv.-Gew. 159.

Optische Drehung: 0,2028 g Subst. in Wasser zu 5,00 ccm gelöst ergab, im 0,5-dm-Rohr polarisiert, die Drehung $\alpha = -0{,}19^0$.

$$[\alpha]^{20}_{Hg\ gelb} = -0{,}19^0 \cdot 5{,}00/0.5 \cdot 0{,}2028 = -9{,}4^0.$$

Das Depsid löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Aceton, heißem Essigester, sehr schwer in Petroläther.

Reacetonisierung der 4-(p-Oxy-benzoyl)-chinasäure.

0,5 g Depsid wurde in 15 ccm trockenem, frisch destilliertem Aceton, welches 1% trockenes HCl enthielt, aufgelöst. Die Lösung wurde zur Vollendung der Kondensation 2 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurde mit 50 ccm trockenem Aceton verdünnt, zur Entfernung der Chlorwasserstoffsäure zuerst 2 Stunden mit trockenem Bleicarbonat, später nach Abtrennung der Bleisalze zwei Stunden mit trockenem, frisch gefälltem Silbercarbonat geschüttelt. Schließlich wurde das Aceton unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in reinem Aceton gelöst und die Lösung mit etwas Wasser versetzt. Die entstandene geringe Trübung wurde durch Zusatz von etwas Aceton wieder gelöst. Beim langsamen teilweisen Verdunsten des Lösungsmittels schied sich eine beträchtliche Menge des Kondensationsproduktes in teilweise krystallisierter Form aus. Die Substanz wurde einmal aus 50-proc. Alkohol umkrystallisiert und zeigte dann den Schmelzp. 191—192° (korr.), (P. Karrer und K. P. Link 179—180°).

Digitized by Google

3,049 mg Subst.: 6,775 mg CO_2, 1,480 mg H_2O.

$C_{17}H_{18}O_7$ (334,14)	Ber.	C 61,05	H 5,43
	Gef.	„ 60,60	„ 5,43.

Reacetylierung des Acetonisierungsproduktes.

Die bei dem oben beschriebenen Reacetonisierungsversuch erhaltene Substanz wurde in einer Mischung von gleichen Teilen Essigsäureanhydrid und trockenem Pyridin gelöst. Nach Aufbewahrung der Reaktionsmischung über Nacht wurde mit Wasser verdünnt, wobei sich die Substanz sofort in krystalliner Form ausschied. Nach einmaliger Umkrystallisierung aus Alkohol wurde der Schmelzpunkt zu 167° (korr.) bestimmt. Mischschmelzpunkt mit reinem 4-(p-Acetoxy-benzoyl)-acetonchinid 167°.

3,649 mg Subst.: 8,065 mg CO_2, 1,765 g H_2O.

$C_{19}H_{20}O_8$	Ber.	C 60,61	H 5,36
	Gef.	„ 60,28	„ 5,41.

Die Substanz ist also mit dem Kondensationsprodukt des Aceton-chinids mit p-Acetoxy-benzoyl-chlorid identisch.

(Geschlossen am 21. Dezember 1928.)

Digitized by Google